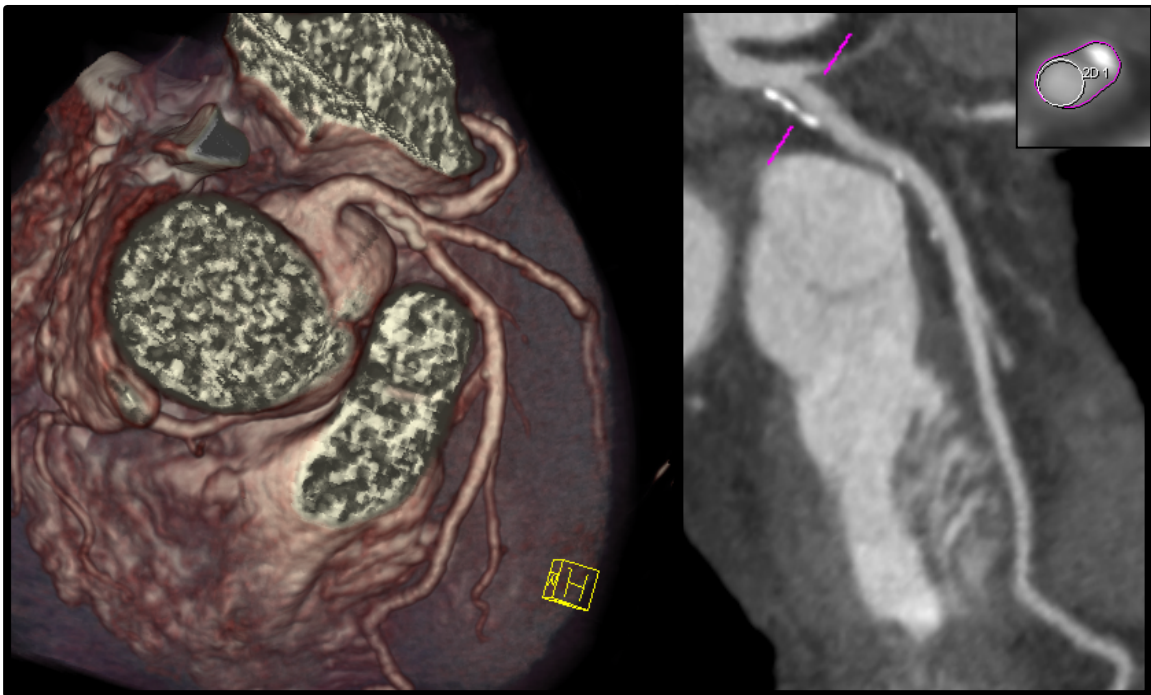


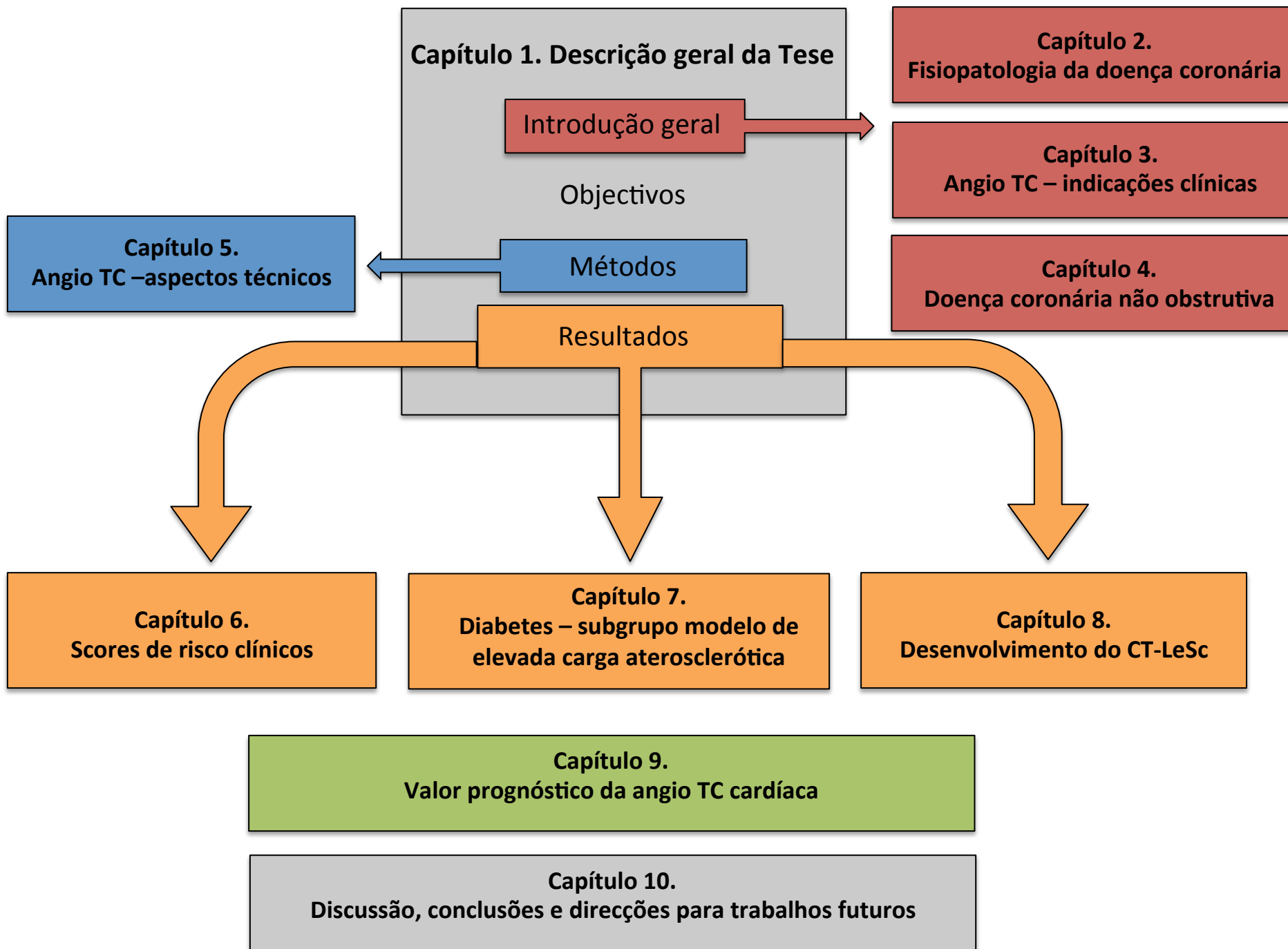
PEDRO ALEXANDRE CASTRO DE ARAÚJO GONÇALVES

Utilidade da tomografia computadorizada cardíaca na avaliação da doença coronária



DISSERTAÇÃO DE DOUTORAMENTO EM MEDICINA, INVESTIGAÇÃO CLÍNICA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Lisboa, 2013



DISSERTAÇÃO DE DOUTORAMENTO

TÍTULO DA TESE:

Utilidade da tomografia computadorizada cardíaca na avaliação da
doença coronária

ÁREA:

Doutoramento em Medicina, Investigação Clínica
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

ORIENTADOR:

Prof. Doutora Ana Aleixo
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

CO-ORIENTADORES:

Prof. Doutor Miguel Mota Carmo
Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

Prof. Doutor Hector M. Garcia-Garcia
Thoraxcenter, Erasmus Medical Center, Rotterdam

Aos meus Mestres

À Sílvia, à Rita e ao Pedro

*"The trouble with heart disease
is that the first symptom is often
hard to deal with: death."*

Michael Phelps

A reprodução dos artigos publicados foi autorizada pelos respectivos editores

LISTA DE ABREVIATURAS

Angio TC cardíaca	Tomografia computadorizada cardíaca
AI	Angina instável
Bpm	Batimentos por minuto
CaSc	Score de cálcio
CABG	Cirurgia de revascularização miocárdica
CD	Coronária direita
QCA	Análise coronária quantitativa
CX	Circunflexa
CT-LeSc	Score de <i>Leaman</i> adaptado à angioTC cardíaca
CV	Cardiovascular
DA	Descendente anterior
DF	<i>Diamond-Forrester</i>
DC	Doença coronária
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FA	Fibrilhação auricular
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICP	Intervenção coronária percutânea
IMC	Índice de massa corporal
IVUS	Ecografia intravascular
IVUS-VH	Ecografia intravascular com histologia virtual
mSv	<i>Milisievert</i>
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Educational Program-Adult Treatment Panel III</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NRS	<i>Napkin-ring sign</i>
OCT	Tomografia de coerência óptica
OR	<i>Odds ratio</i>
Placa TC-3v-2vDAp	Placa no TC, em 3 vasos ou em 2 vasos com envolvimento DA proximal
SCA	Síndrome coronário agudo
SCCT	<i>Society of Cardiovascular CT</i>
SIS	<i>Segment involvement score</i>
SSS	<i>Segment stenosis score</i>
TA	Tensão arterial
TC	Tronco comum
TCFA	Fibroateroma de cápsula fina
UH	Unidades de Hounsfield
VAP	Válvula aórtica percutânea

ÍNDICE

Agradecimentos	15-16
Resumo	17-18
Abstract	19-20
Capítulo 1: Descrição geral da Tese	21-50
1.1 – INTRODUÇÃO GERAL	
1.2 - OBJECTIVOS	
1.3 - MÉTODOS	
1.4 - RESULTADOS	
1.5 - DESCRIÇÃO SUMÁRIA DA TESE	
1.6 - BIBLIOGRAFIA	
1.7 – ANEXOS	
Capítulo 2: Fisiopatologia da doença coronária	51-76
2.1 INTRODUÇÃO	
2.2 DOENÇA CORONÁRIA NÃO OBSTRUTIVA E PLACA VULNERAVEL	
2.3 DISCREPÂNCIA ENTRE ELEVADA PREVALÊNCIA DE PLACAS ATÉROSCLERÓTICAS NA ÁRVORE CORONÁRIA E A BAIXA TAXA DE EVENTOS NA POPULAÇÃO GERAL.	
2.4 SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS COMO CONDIÇÃO MUITO HETEROGÊNEA E O EXEMPLO DO USO DOS SCORES DE RISCO NA SUA ESTRATIFICAÇÃO	
2.5 BIBLIOGRAFIA	
2.6 ARTIGOS 1 e 2	
Capítulo 3: Angio TC cardíaca – indicações clínicas	77-136
3.1 INTRODUÇÃO	
3.2 ACUIDADE DIAGNÓSTICA E CORRELAÇÃO COM A CORONARIOGRAFIA INVASIVA	
3.3 ANGIO TC CARDÍACA NO ALGORITMO DE AVALIAÇÃO NA SUSPEITA DE DOENÇA CORONÁRIA	
3.4 BIBLIOGRAFIA	
3.5 ARTIGOS 3-10	
Capítulo 4: Doença coronária não obstrutiva – identificação por angio TC cardíaca	137-182
4.1 INTRODUÇÃO	
4.2 MARCADORES DE ATÉROSCLEROSE SUBCLÍNICA.	
4.3 IDENTIFICAÇÃO DA PLACA ATÉROSCLERÓTICA POR ANGIO TC E CORRELAÇÃO COM MÉTODOS DE IMAGEM INTRAVASCULAR	
4.4 LIMITAÇÕES DA ANGIO TC CARDÍACA NA AVALIAÇÃO DA ATÉROSCLEROSE SUBCLÍNICA	
4.5 BIBLIOGRAFIA	
4.6 ARTIGOS 11 e 12	
Capítulo 5: Angio TC cardíaca – aspectos técnicos	183-226
5.1 INTRODUÇÃO	
5.2 RESOLUÇÃO ESPACIAL, RESOLUÇÃO TEMPORAL E COBERTURA CRANEO-CAUDAL	

5.3 DOSE DE RADIAÇÃO E ESTRATÉGIAS PARA SUA REDUÇÃO

5.4 BIBLIOGRAFIA

5.5 ARTIGOS 13 e 14

Capítulo 6: Desempenho dos scores de risco clínicos

227-252

6.1. INTRODUÇÃO

6.2 SCORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

6.3 SCORES DE PROBABILIDADE PRÉ-TESTE DE DOENÇA CORONÁRIA

6.4 DESEMPENHO DOS SCORES CLÍNICOS NA IDENTIFICAÇÃO DE PRESENÇA E GRAVIDADE DA DOENÇA CORONÁRIA DOCUMENTADA POR ANGIO TC CARDÍACA.

6.5 OBESIDADE E DOENÇA CORONÁRIA – IMPLICAÇÕES PARA OS SCORES

6.6 BIBLIOGRAFIA

6.7 ARTIGO 15

Capítulo 7: Diabetes mellitus - subgrupo modelo de elevada carga aterosclerótica

253-276

7.1 INTRODUÇÃO

7.2 DIABETES COMO EQUIVALENTE DE RISCO DE DOENÇA CORONÁRIA

7.3 A DIABETES MELLITUS COMO SUBGRUPO MODELO DE ELEVADA CARGA ATEROSCLEROTICA CORONÁRIA

7.4 IMPLICAÇÕES PARA A DECISÃO DA ESTRATÉGIA DE REVASCULARIZAÇÃO.

7.5 BIBLIOGRAFIA

7.6 ARTIGOS 16 e 17

Capítulo 8: Desenvolvimento do CT-LeSc

277-300

8.1 - INTRODUÇÃO

8.2 - DESENVOLVIMENTO DE UM SCORE DE CARGA ATEROSCLERÓTICA QUANTIFICADA POR ANGIO TC CARDÍACA

8.3 - RESULTADOS DO CT-LeSc NA POPULAÇÃO DA TESE

8.4 - BIBLIOGRAFIA

8.5 - ARTIGO 18

Capítulo 9: Valor prognóstico da angio TC cardíaca

301-338

9.1 INTRODUÇÃO

9.2 ESTUDOS INICIAIS DE VALIDAÇÃO PROGNÓSTICA

9.3 META-ANÁLISES E ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

9.4 VALIDAÇÃO PROGNÓSTICA A LONGO PRAZO

9.5 VALOR INCREMENTAL E COMPARAÇÃO COM OUTRAS TÉCNICAS DE IMAGEM

9.6 BIBLIOGRAFIA

9.7 ARTIGO 19

9.8 CAPÍTULO EM LIVRO DE TEXTO

Capítulo 10: Discussão, conclusões e direcções para trabalhos futuros

339-351

10.1 DISCUSSÃO GLOBAL

10.2 CONCLUSÕES

10.3 DIRECÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

10.3 BIBLIOGRAFIA

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Prof^a. Doutora Ana Aleixo, orientadora da presente tese e aos Profs. Doutores Miguel Mota Carmo e Hector Garcia-Garcia, co-orientadores, por terem acreditado desde cedo na exequibilidade e valor científico deste projecto. Agradeço as perguntas desafiantes, o seu apoio e estímulo, bem como a disponibilidade demonstrada ao longo deste tempo.

Ao Dr. Francisco Pereira Machado e ao Dr. Miguel Mendes, directores dos serviços de Cardiologia do Hospital da Luz e do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, pelo apoio e incentivo constante demonstrado à realização desta tese, bem como às oportunidades proporcionadas para enriquecer a sua formação.

Ao Dr Manuel Almeida, um agradecimento não só na pessoa de coordenador da UNICARV, mas sobretudo pela amizade, pelo exemplo como médico e pessoa, pelo apoio constante e por acreditar sempre (mesmo quando eu por vezes duvidava...!) na concretização deste projecto.

Ao Dr Hugo Marques com quem tive a oportunidade de iniciar a realização de exames de angio TC cardíaca no Hospital da Luz, bem como aos restantes colegas da Unidade de Imagem Cardíaca do Hospital da Luz e aos colegas do Hospital de Santa Cruz, nomeadamente da Unidade de Intervenção Cardiovascular pelo exemplo que constituem de dedicação e de constante procura da excelência.

*“Um cavalo nunca corre tão depressa como quando
tem outros cavalos para perseguir”.*

Ovídio

Aos Internos de Cardiologia com quem tem tido a oportunidade de contactar no âmbito da formação em Imagem Cardíaca do Internato Médico, pelas questões levantadas “fora da caixa”, que levaram a repensar vários dos conceitos abordados nesta tese.

*“If you can't explain it to a six year old,
you don't understand it yourself.”*

Albert Einstein

Um agradecimento muito especial aos seus Internos (oficiais e “adoptados”) Dra. Raquel Dourado, Dr. Pedro Jerónimo Sousa, Dr. Hélder Dores e Dra Maria Salomé Carvalho, pelo contributo que deram nas diferentes fases deste projecto, desde a sua concepção, à elaboração da base de dados, análise dos resultados e escrita dos artigos. Foi e continua a ser um privilégio poder ser contagiado com a sua energia e entusiasmo e poder contar com a sua exemplar colaboração e o incentivo sempre presentes.

Aos técnicos de Radiologia do Centro de Imagiologia do Hospital da Luz pela excelente colaboração, não só na aquisição dos exames mas também na colheita da informação adicional imposta pelo presente estudo e pelo bom ambiente de trabalho que souberam criar à sua volta.

Por fim, à família, que compreendeu as minhas faltas e cujo apoio e carinho foram decisivos para a concretização da presente tese de dissertação.

RESUMO

Apesar de toda a evolução farmacológica e de meios complementares de diagnóstico possível nos últimos anos, ***o enfarte agudo do miocárdio e a morte súbita continuam a ser a primeira manifestação da aterosclerose coronária*** para muitos doentes, que estavam previamente assintomáticos.

Os exames complementares de diagnóstico tradicionalmente usados para avaliar a presença de doença coronária, baseiam-se na ***documentação de isquémia do miocárdio*** e por este motivo a sua positividade depende da presença de lesões coronárias ***obstrutivas***.

As lesões coronárias ***não obstrutivas*** estão também frequentemente implicadas no desenvolvimento de eventos coronários. Apesar de o risco absoluto de instabilização por placa ser superior para as lesões mais volumosas e obstrutivas, estas são menos prevalentes do que as placas não obstrutivas e assim, por questões probabilísticas, os eventos coronários resultam com frequência da rotura ou erosão destas últimas.

Estudos recentes de ***imagiologia intracoronária*** avançada forneceram evidência de que apesar de ser possível identificar algumas características de vulnerabilidade em placas associadas ao desenvolvimento subsequente de eventos coronários, a sua sensibilidade e especificidade é muito baixa para aplicação clínica. Mais do que o risco associado a uma placa em particular, para o doente poderá ser mais importante o risco global da sua árvore coronária reflexo da soma das probabilidade de todas as suas lesões, sendo que quanto maior for a carga aterosclerótica maior será o seu risco.

A ***angio TC cardíaca*** é a mais recente técnica de imagem não invasiva para o estudo da doença coronária e surgiu nos últimos anos fruto de importantes avanços na tecnologia de TC multidetectores. Estes avanços, permitiram uma progressiva melhoria da resolução espacial e temporal, contribuindo para a melhoria da qualidade dos exames, bem como uma significativa redução da dose de radiação. A par desta ***evolução tecnológica***, foi aumentando a experiência e gerada mais evidência científica, tornando a angio TC cardíaca cada vez mais robusta na avaliação da doença coronária e aumentando a sua ***aplicabilidade clínica***.

Mais recentemente apareceram vários trabalhos que validaram o seu ***valor prognóstico***, assinalando a sua chegada à idade adulta.

Para além de permitir excluir a presença de doença coronária e de identificar a presença de estenoses significativas, a angio TC cardíaca permite identificar a presença de ***lesões coronárias não obstrutivas***, característica impar desta técnica como modalidade de imagem não invasiva. Ao permitir identificar a totalidade das lesões ateroscleróticas (obstrutivas e não obstrutivas), a

angio TC cardíaca poderá fornecer uma **quantificação da carga aterosclerótica coronária total**, podendo essa identificação ser útil na estratificação dos indivíduos em risco de eventos coronários.

Neste trabalho foi possível identificar **preditores demográficos e clínicos** de uma elevada carga aterosclerótica coronária documentada pela angioTC cardíaca, embora o seu poder discriminativo tenha sido relativamente modesto, mesmo quando agrupados em scores clínicos.

Entre os vários scores, o desempenho foi um pouco melhor para o score de risco cardiovascular Heartscore. Estas limitações espelham a dificuldade de prever apenas com base em variáveis clínicas, mesmo quando agrupadas em scores, a presença e extensão da doença coronária.

Um dos factores de risco clássicos, a **obesidade**, parece ter uma relação paradoxal com a carga aterosclerótica, o que pode justificar algumas limitações da estimativa com base em scores clínicos

A **diabetes mellitus**, por outro lado, foi um dos preditores clínicos mais importantes, funcionando como modelo de doença coronária mais avançada, útil para avaliar o desempenho dos diferentes índices de carga aterosclerótica.

Dada a elevada prevalência de placas ateroscleróticas identificáveis por angio TC na árvore coronária, torna-se importante desenvolver ferramentas que permitam quantificar a carga aterosclerótica e assim identificar os indivíduos que poderão eventualmente beneficiar de medidas de prevenção mais intensivas.

Com este objectivo, foi desenvolvido um índice de carga aterosclerótica que reúne a informação global acerca da localização, do grau de estenose e do tipo de placa, obtida pela angio TC cardíaca, o **CT-LeSc**. Este score poderá vir a ser uma ferramenta útil para quantificação da carga aterosclerótica coronária, sendo de esperar que possa traduzir a informação prognóstica da angio TC cardíaca.

Por fim, o conceito de **árvore coronária vulnerável** poderá ser mais importante do que o da placa vulnerável e a sua identificação pela angio TC cardíaca poderá ser importante numa estratégia de prevenção mais avançada. Esta poderá permitir **personalizar as medidas de prevenção primária**, doseando melhor a sua intensidade em função da carga aterosclerótica, podendo esta vir a constituir uma das mais importantes indicações da angio TC cardíaca no futuro.

ABSTRACT

Despite the significant advances made possible in recent years in the field of pharmacology and diagnostic tests, ***acute myocardial infarction and sudden cardiac death remain the first manifestation of coronary atherosclerosis*** in a significant proportion of patients, as many were previously asymptomatic.

Traditionally, the diagnostic exams employed for the evaluation of possible coronary artery disease are based on the ***documentation of myocardial ischemia*** and, in this way, they are linked to the presence of ***obstructive*** coronary stenosis.

Nonobstructive coronary lesions are also frequently involved in the development of coronary events. Although the absolute risk of becoming unstable *per plaque* is higher for more obstructive and higher burden plaques, these are much less frequent than nonobstructive lesions and therefore, in terms of probability *for the patient*, coronary events are often the result of rupture or erosion of the latter ones.

Recent ***advanced intracoronary imaging*** studies provided evidence that although it is possible to identify some features of vulnerability in plaques associated with subsequent development of coronary events, the sensitivity and sensibility are very limited for clinical application.

More important than the individual risk associated with a certain plaque, for the patient it might be more important the global risk of the total coronary tree, as reflected by the sum of the different probabilities of all the lesions, since the higher the coronary atherosclerotic burden, the higher the risk for the patient.

Cardiac CT or Coronary CT angiography is still a young modality. It is the most recent noninvasive imaging modality in the study of coronary artery disease and its development was possible due to important advances in ***multidetector CT technology***. These allowed significant improvements in temporal and spatial resolution, leading to better image quality and also some impressive reductions in radiation dose. At the same time, the increasing experience with this technique lead to a growing body of scientific evidence, making cardiac CT a robust imaging tool for the evaluation of coronary artery disease and increased its ***clinical indications***. More recently, several publications documented its ***prognostic value***, marking the transition of cardiac CT to adulthood.

Besides being able to exclude the presence of coronary artery disease and of obstructive lesions, Cardiac CT allows also the identification of ***nonobstructive lesions***, making this a unique tool in the field of noninvasive imaging modalities.

By evaluating both obstructive and nonobstructive lesions, cardiac CT can provide for the quantification of **total coronary atherosclerotic burden**, and this can be useful to stratify the risk of future coronary events.

In the present work, it was possible to identify significant **demographic and clinical predictors** of a high coronary atherosclerotic burden as assessed by cardiac CT, but with modest odds ratios, even when the individual variables were gathered in clinical scores.

Among these different clinical scores, the performance was better for the Heartscore, a cardiovascular risk score.

This modest performance underline the limitations on predicting the presence and severity of coronary disease based only on clinical variables, even when optimized together in risk scores, One of the classical risk factors, **obesity**, had in fact a paradoxical relation with coronary atherosclerotic burden and might explain some of the limitations of the clinical models.

On the opposite, **diabetes mellitus** was one of the strongest clinical predictors, and was considered to be a model of more advanced coronary disease, useful to evaluate the performance of different plaque burden scores.

In face of the high prevalence of plaques that can be identified in the coronary tree of patients undergoing cardiac CT, it is of utmost importance to develop tools to quantify the total coronary atherosclerotic burden providing the identification of patients that could eventually benefit from more intensive preventive measures.

This was the rational for the development of a coronary atherosclerotic burden score, reflecting the comprehensive information on localization, degree of stenosis and plaque composition provided by cardiac CT – **the CT-LeSc**.

This score may become a useful tool to quantify total coronary atherosclerotic burden and is expected to convey the strong prognostic information of cardiac CT.

Lastly, the concept of **vulnerable coronary tree** might become more important than the concept of the vulnerable plaque and his assessment by cardiac CT might become important in a more advanced primary prevention strategy. This could lead to a more **custom-made primary prevention**, tailoring the intensity of preventive measures to the atherosclerotic burden and this might become one of the most important indications of cardiac CT in the near future.

Capítulo 1.

Descrição geral da tese

RESUMO:

Neste capítulo é feita uma introdução geral ao tema da tese, a utilidade da angio TC cardíaca na avaliação da doença coronária. Apesar de a principal indicação da angio TC ser a exclusão de doença obstrutiva, fruto do seu elevado valor preditor negativo, esta é uma técnica que permite também documentar a presença de lesões não obstrutivas e assim a presença e a extensão da aterosclerose coronária desde as suas fases iniciais.

Na presente tese é dado um particular ênfase a esta capacidade da angio TC objectivar a carga aterosclerótica coronária que se espera poder vir a contribuir no futuro para uma mudança no paradigma de avaliação da doença coronária.

A possibilidade de se poder identificar os indivíduos em risco de eventos poderá contribuir para mudar a dramática forma de apresentação inaugural da doença coronária que, para muitos doentes, continua a ser o enfarte agudo do miocárdio e a morte súbita.

Após esta introdução teórica, são descritos os objectivos, a metodologia empregue, bem como os principais resultados da população incluída na tese.

Por fim, é feita uma descrição sumária dos diferentes capítulos incluídos na tese.

ABSTRACT:

In this chapter, a general introduction to the subject of the present thesis, the use of cardiac CT in the evaluation of coronary artery disease, is provided.

Although the main indication for cardiac CT is the exclusion of obstructive disease, due to its high negative predictive value, this is a technique that enables the visualization of nonobstructive lesions and, therefore, the presence and extension of coronary atherosclerosis even at earlier stages.

In the present thesis, this ability of cardiac CT to document the coronary atherosclerotic burden is emphasized and it is expected that it might lead in the future to a paradigm shift in the evaluation of coronary artery disease.

The potential for the identification of patients at risk of acute events might contribute to change the dramatic initial presentation of coronary artery disease that for many patients is still and acute myocardial infarction or sudden cardiac death.

After this theoretical introduction, the objectives and the methodology of the thesis are described, as well as the main results of the studied population.

Finally, a brief overview of the different chapters included in the thesis is provided.

SUMÁRIO DO CAPÍTULO 1:

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

1.2 OBJECTIVOS

1.3 MÉTODOS

1.3.1 - População estudada

1.3.2 - Angio TC cardíaca - aparelho, protocolo de aquisição e reconstrução das imagens

1.3.3 - Análise da árvore coronária

1.3.4 - Índices de carga aterosclerótica coronária

1.3.5 - Base de dados e análise estatística

1.4 RESULTADOS

1.4.1 - População incluída

1.4.2 - Preditores da presença de doença coronária

1.4.3 - Desempenho dos scores de risco clínicos

1.4.4 - Análise dos doentes com diabetes mellitus

1.4.5 - Desenvolvimento de um score de carga aterosclerótica quantificada por angio TC cardíaca

1.5 DESCRIÇÃO SUMÁRIA DA TESE

1.6 BIBLIOGRAFIA

1.7 ANEXOS

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

Apesar dos avanços que temos vindo a acompanhar nos últimos anos no diagnóstico e tratamento das doenças CV, estas continuam a ser a **principal causa de morte** nos países desenvolvidos, sendo responsáveis por mais de 4 milhões de mortes por ano na Europa e contribuindo com uma elevada percentagem (47%) de todas as causas de morte, de acordo com estatísticas europeias recentes (1).

Neste campo, a doença coronária (DC) é o principal protagonista, não só pelo contributo relativo para a fatia das doenças CV, mas sobretudo pela sua dramática e frequente forma de apresentação inaugural que numa percentagem elevada dos doentes continua a ser o EAM e a morte súbita. A DC é responsável por cerca de 75% dos casos de morte súbita cardíaca e em 2/3 dos casos nas mulheres e 50% dos casos nos homens não existia história prévia de doença cardíaca (2). Estes eventos clínicos irreversíveis são assim a **primeira manifestação** de DC numa significativa percentagem de doentes, que previamente ao evento estavam assintomáticos e muitos deles não seriam considerados de elevado risco de acordo com a actual metodologia de estratificação clínica. Num estudo realizado após a divulgação das recomendações do NCEP-ATPIII (3), foi feita a avaliação retrospectiva do perfil de risco clínico de doentes que sofreram um EAM inaugural, sendo concluído que apenas 25% dos homens e 18% das mulheres seriam classificados como de alto risco, definido por essas recomendações como tendo um risco de eventos CV a 10 anos >20% (4). Num outro trabalho, foi caracterizado o risco CV numa população de 1113 doentes com um EAM inaugural usando o Heartscore. Nesta população, mais de metade não seria classificada como de elevado risco previamente ao evento, sendo que apenas 28% tinha um Heartscore entre 5 e 10%, só 14,6% teriam um Heartscore $\geq 10\%$ e a prevalência de outros qualificadores de alto risco como a diabetes (19,4%), doença vascular periférica (2,6%) e doença cérebro-vascular (4,5%) era igualmente baixa (5).

Numa publicação mais recente, foi avaliada a evolução temporal do perfil demográfico e de factores de risco em 138.122 doentes com EAM incluídos no registo da “American Heart Association Get With the Guidelines Coronary Artery Disease program” (AHA GWTC-CAD), entre 2003 e 2008, verificou-se uma redução significativa da idade média dos doentes, com um aumento da percentagem de doentes com enfarte abaixo dos 45 anos que já representavam 11% no último ano deste estudo e mais de metade dos doentes (60% no último ano do registo) tinham <65 anos (6).

Assim, existem presentemente limitações na identificação dos indivíduos em risco com base no perfil demográfico e clínico, mesmo quando agrupados em scores clínicos (tema do **capítulo 5**), sendo este o racional para o desenvolvimento de métodos para identificação e estratificação dos indivíduos em risco de eventos CV.

Nos últimos anos, com os avanços tecnológicos na área da tomografia computadorizada, com melhorias progressivas da resolução espacial e temporal, tornou-se possível a avaliação das estruturas cardíacas por TC, nomeadamente permitindo a realização de uma coronariografia de

modo não invasivo, bem como uma progressiva redução da dose de radiação (aspectos melhor desenvolvidos no **Capítulo 5**). Na sua fase inicial, a **angio TC cardíaca** foi validada por comparação com a coronariografia por cateterismo cardíaco, tendo sido demonstrado o seu elevado valor preditor negativo, tornando assim esta técnica particularmente útil para exclusão de DC obstrutiva (7). Esta é uma das actuais indicações para esta técnica, sendo as suas indicações clínicas abordadas no **Capítulo 3**.

No entanto, desde cedo percebeu-se que nas imagens de tomografia obtidas na angio TC cardíaca, era possível identificar não só o lúmen opacificado por contraste, mas também a parede vascular, permitindo assim avaliar a presença de DC não obstrutiva. Assim, ficou claro que esta era uma técnica que permitia identificar a presença e a extensão da aterosclerose coronária, fornecendo informação acerca da localização das lesões, grau de obstrução e tipo de placas ateroscleróticas (calcificadas, não calcificadas ou mistas).

Esta informação global da carga aterosclerótica coronária é uma característica particular da angio TC cardíaca, sendo a única técnica que a pode avaliar de modo não invasivo, uma vez que os habituais exames de diagnóstico empregues para avaliar a presença de DC baseiam-se na documentação de isquémia do miocárdio. Esta, para ocorrer, depende da presença de estenoses coronárias significativas não detectando assim placas ateroscleróticas, mesmo de volume importante, mas cujo *remodeling* positivo faz com que ainda não condicionem uma redução significativa do lúmen vascular (8).

No entanto é muito frequente encontrar placas ateroscleróticas na árvore coronária mesmo numa população sem antecedentes de DC. Num estudo recente, numa população referenciada para angioTC cardíaca para avaliação de eventual DC, só 44% dos doentes sem diabetes e 26% dos doentes com diabetes apresentavam uma árvore coronária sem placas identificáveis por angioTC cardíaca (9). Assim, torna-se importante desenvolver índices que permitam quantificar a carga aterosclerótica coronária, identificando em que casos se poderá justificar uma prevenção mais agressiva, mesmo na ausência de DC obstrutiva – tema desenvolvido no **Capítulo 8**.

1.2 OBJECTIVOS

1. Identificar preditores demográficos, clínicos e de scores de risco para uma elevada carga aterosclerótica, avaliada pela angioTC cardíaca.
2. Avaliar o desempenho de 3 scores clínicos (HeartScore, Morise e Diamond-Forrester) na identificação da presença e da gravidade da DC (obstrutiva e não obstrutiva) documentada por angioTC cardíaca.
3. Desenvolver um índice de carga aterosclerótica que reúna a informação global acerca da localização, do grau de estenose e do tipo de placa, obtida pela angioTC cardíaca.

1.3 MÉTODOS

1.3.1 - População estudada

Foram incluídos doentes consecutivos que realizaram angio TC cardíaca durante 1 ano (de 1 de Abril de 2011 a 31 de Março de 2012) no Centro de Imagiologia do Hospital da Luz.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética (*anexo 1*) e os doentes deram o seu consentimento informado (*anexo 2*).

Foram excluídos os doentes em fibrilhação auricular ou outras arritmias significativas durante o exame que levassem a compromisso significativo da qualidade do exame, bem como os doentes referenciados para realização isolada de score de cálcio. Foram igualmente excluídos os doentes referenciados para angio TC cardíaca nos quais se optou pela não administração de contraste iodado, nomeadamente doentes com antecedentes alérgicos e doentes com score de cálcio elevado (em absoluto na árvore coronária e/ou com distribuição preferencial concêntrica e em segmentos proximais).

Foi realizado um questionário para caracterização detalhada dos factores de risco e colhida uma história clínica sumária para avaliar a presença e tipo de dor torácica, bem como os antecedentes cardíacos, nomeadamente de enfarte do miocárdio e de procedimentos de revascularização. Foi feita ainda uma consulta das análises laboratoriais e dos exames complementares de diagnóstico previamente realizados. A informação foi recolhida numa folha de colheita de dados, onde foi igualmente preenchida a informação acerca do protocolo nomeadamente: kilovoltagem da ampola, tipo de aquisição (prospectiva ou retrospectiva), dose de contraste, dose de radiação, frequência e ritmo cardíaco durante a aquisição. Foi ainda feito o registo do peso, da altura e da tensão arterial do doente (*anexo 3*).

Esta informação recolhida permitiu assim:

a) Caracterizar a dor torácica em 3 tipos:

-*Típica*, na presença das 3 seguintes características

- 1- Dor ou desconforto retroesternal
- 2- Desencadeada pelo esforço físico ou stress emocional
- 3- Aliviada com o repouso e/ou com uso sublingual de nitratos

-*Atípica*, na presença de 2 das anteriores características

-*Toracalgia inespecífica*, na presença de apenas uma ou nenhuma das anteriores (10, 11)

b) Colheita dos factores de risco:

-Diabetes mellitus, definida como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl ou uso de antidiabéticos orais e/ou insulina.

-Dislipidemia, definida como colesterol total ≥ 190 mg/dl ou uso de fármacos hipolipemiantes.

-Hipertensão arterial, definida como TA $\geq 140/90$ mmHg ou uso de fármacos hipotensores.

-Obesidade, definida como IMC ≥ 30 kg/m².

-Tabagismo, considerado se corrente ou ex-fumador < 1 ano.

-História familiar de doença CV prematura, definida como antecedentes de DC em familiares de 1º grau antes dos 55 anos (homens) ou dos 65 anos (mulheres).

c) Classificação da indicação para a realização do exame.

Para a presente análise foram **incluídos** os doentes que realizaram a angio TC cardíaca pelas seguintes indicações clínicas:

- Avaliação de eventual DC no contexto de exames prévios duvidosos, inconclusivos ou discordantes com a avaliação clínica.
- Avaliação de possível DC sem exames de isquemia prévios.
- Avaliação de DC no estudo prévio a cirurgia cardíaca não coronária (valvular e/ou aorta).
- Avaliação de possível DC em cardiomiopatas (dilatada ou hipertrófica).

Foram **excluídos** os doentes com

- Antecedentes de enfarte do miocárdio e/ou revascularização (angioplastia ou cirurgia coronária).
- Angio TC cardíaca realizada no contexto do serviço de urgência (suspeita de Síndrome coronário agudo e/ou miocardite).
- Angio TC cardíaca realizada por outro motivo que não para avaliação de DC (Ex: estudo prévio a ablação de fibrilhação auricular ou implantação percutânea de válvula aórtica)

d) Cálculo dos índices de probabilidade pré-teste de doença coronária (Score de Diamond-Forrester e Score de Morise) e de risco cardiovascular (HeartScore).

O *score de Diamond-Forrester* foi calculado a partir da informação demográfica (sexo, idade) e características da dor, de acordo com a metodologia originalmente descrita (12) e a recente calibração do CAD-consortium (13), tendo sido utilizada a calculadora online disponibilizada para este efeito (14). Uma vez que a população incluída era predominantemente de baixa probabilidade, optou-se por agrupar as categorias 30-70% e >70% numa única classe de probabilidade intermediária a alta (limiar discriminativo $\geq 30\%$).

O *score de Morise*, foi calculado a partir da informação demográfica (sexo, idade), características da dor e factores de risco (diabetes, HTA, dislipidémia, tabagismo, IMC>27 kg/m²). Uma das variáveis incluídas neste score diz respeito ao estado estrogénico, tendo sido considerado positivo nas mulheres pré-menopausicas ou sob terapêutica hormonal de substituição). A população foi dividida nos 3 grupos de probabilidade de acordo com o score originalmente descrito (15): probabilidade baixa (scores 0-8); probabilidade intermédia (scores 9-15); probabilidade alta (scores ≥ 16).

O *Heartscore* foi calculado a partir dos dados demográficos (sexo e idade) e factores de risco (tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial), sendo usada a tabela adequada para países de baixo risco CV. Foi usado o limiar estabelecido de $\geq 5\%$ para definir a população de elevado risco CV (16).

De acordo com o resultado da angio TC cardíaca, os doentes foram classificados em 3 subgrupos:

- 1- Sem doença coronária identificável.
- 2- Doença coronária não obstrutiva.
- 3- Doença coronária obstrutiva (definida como estenoses $\geq 50\%$).

1.3.2 - Angio TC cardíaca - aparelho, protocolo de aquisição e reconstrução das imagens

Os exames foram realizados num aparelho de 64 cortes e dupla ampola (Dual-Source CT - Somatom Definition®, Siemens-Medical). Na preparação prévia do doente, foi feito ensino da respiração e a administração de nitroglicerina sublingual e/ou betabloqueantes endovenosos, excepto quando contraindicados.

O contraste iodado (Visipaque, GE Healthcare, USA) foi injectado a 6 ml/s seguido de um bólus de 50ml de soro fisiológico. A dose total foi calculada pela seguinte fórmula: (tempo de aquisição + 6 s) x debito da injeção (6 ml/s).

Sempre que possível foram utilizadas as estratégias disponíveis para redução da dose de radiação (modulação pelo ECG; redução da kilovoltagem da ampola para 100Kv; aquisição com protocolo prospectivo ou adaptativo). As imagens transaxiais foram reconstruídas com uma resolução temporal de 83ms, uma espessura de cortes de 0,75mm, com incrementos de 0,4mm. O pós-processamento foi realizado numa estação de trabalho dedicada com o software Circulation® (Siemens-Medical), tendo sido realizadas reconstruções multiplanares (MPR), reconstruções de projecção de intensidade máxima (MIP) e de técnica volumétrica (VRT).

1.3.3 - Análise da árvore coronária

Todos os exames foram revistos por 2 médicos (1 Cardiologista e 1 Radiologista) com experiência em angio TC cardíaca (equivalência nível III da *Society of Cardiovascular Computed Tomography - SCCT*) (17).

Foi feita uma análise detalhada da árvore coronária, sendo seguidas as recomendações da SCCT (18) para classificação da localização, grau de estenose e tipo de placa:

-**Localização** de acordo com esquema de segmentação coronária em 18 segmentos proposto pelo SCCT (**Figura 1**).

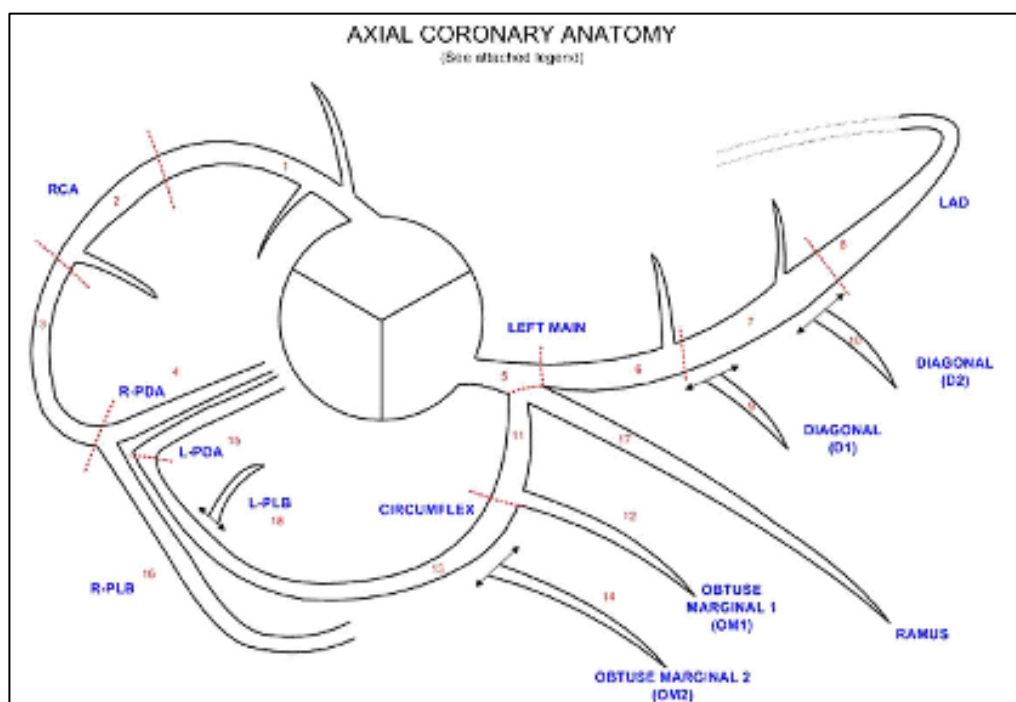


Figura 1: Esquema recomendado pela SCCT para classificação da árvore coronária em 18 segmentos.

-**Grau de estenose:** A avaliação do grau de estenose foi feita de acordo com a porcentagem de obstrução do lúmen artéria coronária, por comparação com o diâmetro do vaso sem doença imediatamente abaixo da placa por estimativa visual e pela graduação proposta pela SCCT: sem placa ou muito ligeira (<25%); estenose ligeira (25-49%); estenose moderada (50-69%); estenose severa (70-99%); oclusão (100%).

-**Tipo de placa:** A presença de placa foi definida como uma densidade no lúmen vascular ou adjacente a este, com densidade diferente do lúmen vascular e do tecido e gordura epicárdicos, com pelo menos 1mm² de área. As placas foram classificadas em calcificadas, não calcificadas e mistas.

1.3.4 - Índices de carga aterosclerótica coronária

A presença e gravidade da DC foi objectivada pelos seguintes índices de carga aterosclerótica coronária:

1- **Segment involvement score (SIS)**. Este índice traduz o número de segmentos envolvidos por doença, sendo obtido pela soma do número de segmentos com qualquer placa - mínimo 0, máximo 17. Foi usado o limiar discriminativo > 5 segmentos com placa, uma vez que já foi validado o seu valor prognóstico em estudos prévios (19, 20).

2- **Segment stenosis score (SSS)**. O score de número de segmentos com placa indexado ao grau de estenose foi obtido pela soma de cada placa de acordo com o seu valor ponderal (<25%=0; 25-50%=1; 50-70%=2; >70%=3). Este score pode variar potencialmente entre 0 e 51 (17 segmentos x valor ponderal 3). Foi usado o limiar discriminativo > 5, cujo valor prognóstico já foi validado por outros autores (19, 20)

3- Presença de placa no tronco comum, nos 3 vasos epicárdicos ou em 2 vasos com envolvimento da descendente anterior proximal (**Placa TC-3v-2vDAp**). Foi criado este índice para reflectir DC mais extensa, por analogia com a DC obstrutiva avaliada na coronariografia invasiva onde este tipo de envolvimento associa-se a mau prognóstico e a um benefício prognóstico da revascularização miocárdica (21, 22).

4- Score de Leaman adaptado à angioTC (**CT-LeSc**). O desenvolvimento deste score foi um dos objectivos centrais da tese e é descrito em detalhe no **Capítulo 8**.

5- Como índices de elevada carga aterosclerótica foram ainda testadas 2 variáveis determinadas a partir do score de cálcio, obtido em todos os doentes previamente à administração de contraste. Foram criadas as variáveis **CaSc >100** (*valor absoluto*) e a variável **CaSc >p75** (*valor relativo*), esta última traduzindo um grau de calcificação acima do esperado para o percentil 75 de acordo com os normogramas estabelecidos para a idade e o sexo (23).

1.3.5 - Base de dados e análise estatística

Os dados demográficos, factores de risco, antecedentes CV, indicação para a realização da angio TC, dados técnicos respeitantes à aquisição do exame, bem como do seu resultado após processamento das imagens adquiridas (presença e extensão da doença) foram colhidos numa folha especificamente elaborada para este motivo (**anexo 3**) e posteriormente introduzidos numa base de dados.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS statistics v17 Windows e v19 Mac Os.

As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvio padrão ou medianas e intervalo interquartil e as variáveis categóricas como frequências e percentagens.

Foram usados testes não paramétricos (Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis) para comparar as variáveis contínuas e o teste de Qui quadrado para comparar variáveis categóricas. As diferenças foram consideradas significativas quando o p era <0,05.

Foram construídas curvas ROC (receiver operating characteristics) para avaliar o desempenho dos scores de risco clínicos, traduzido pela área abaixo da curva ou estatística-C.

Foi realizada análise multivariável (regressão logística binária – método “enter”) para identificar os preditores independentes de DC (presença de qualquer placa e doença obstrutiva), usando as variáveis demográficas e clínicas apresentadas na tabela 1, que foram significativas na análise univariável (p<0.05).

Foi feita uma segunda análise multivariável para identificar os preditores independentes entre os scores clínicos de probabilidade pré-teste de DC (Diamond-Forrester e Morise) e de risco CV (Heartscore).

1.4 RESULTADOS

1.4.1 - População incluída

Dos 772 doentes que realizaram angioTC cardíaca durante o período de inclusão de 1 ano, 581 foram **incluídos** na análise, distribuídos pelas seguintes indicações:

- Avaliação de eventual DC no contexto de exames prévios duvidosos, inconclusivos ou discordantes com a avaliação clínica, n= 417, 71,8%.
- Avaliação de possível DC sem exames de isquémia prévios, n=136, 23,4%.
- Avaliação de DC no estudo prévio a cirurgia cardíaca não coronária (valvular e/ou aorta), n=17, 2,9%.
- Avaliação de possível DC em cardiomiopatias (dilatada ou hipertrofica), n=11, 1,9%.

Foram **excluídos** da análise 191 doentes (24,7%) pelos seguintes motivos (figura 2):

- Antecedentes de EAM e/ou revascularização (ICP ou CABG), n=70.
- Angio TC cardíaca realizada no contexto do serviço de urgência (suspeita de SCA e/ou Miocardite), n=24.
- Angio TC cardíaca realizada por outro motivo que não para avaliação de DC (Ex: estudo prévio a ablação de fibrilhação auricular ou implantação percutânea de válvula aórtica), n=88.
- Em fibrilhação auricular ou com outras arritmias importantes comprometendo significativamente a qualidade da imagem, n=9.

A distribuição dos doentes de acordo com a presença e a gravidade da DC foi a seguinte (**Figuras 2 e 3**):

- Normal/Sem placas identificáveis (n=240, 41,3%);
- Doença coronária não obstrutiva (n=263; 45,3%);
- Doença coronária obstrutiva (n=78, 13,4%).

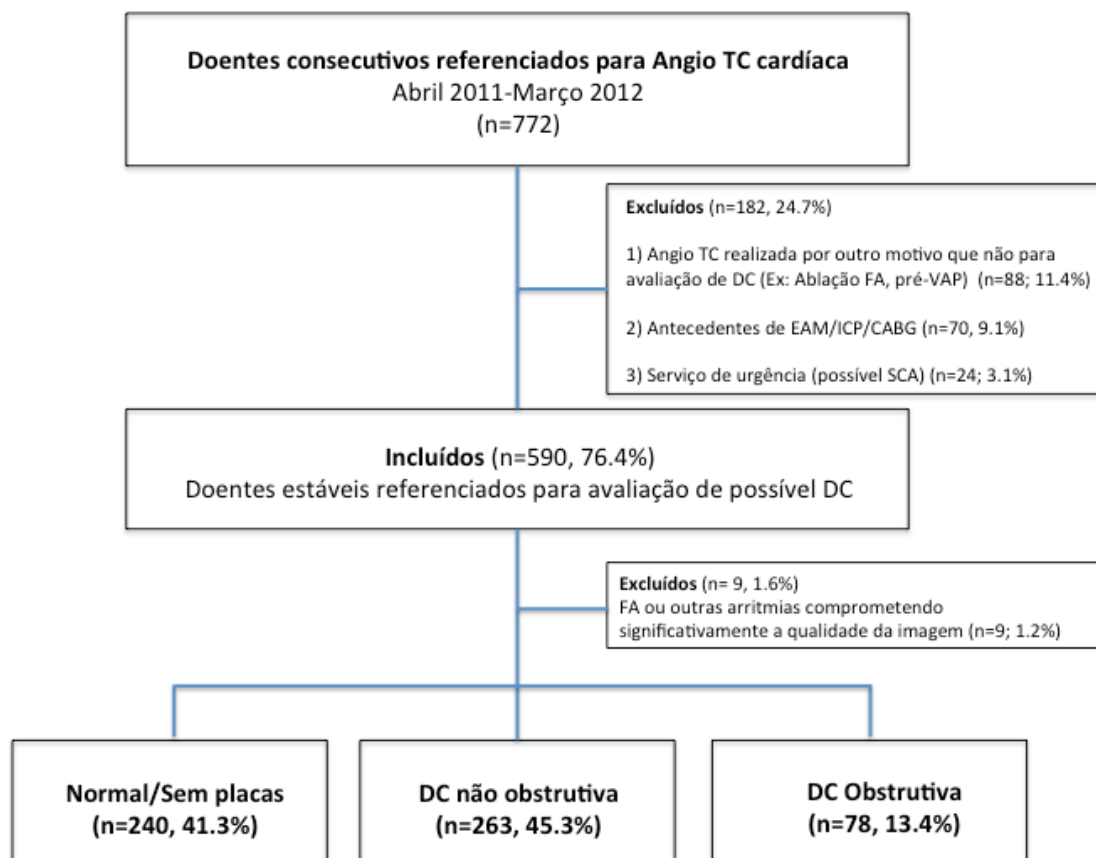


Figura 2: População incluída.

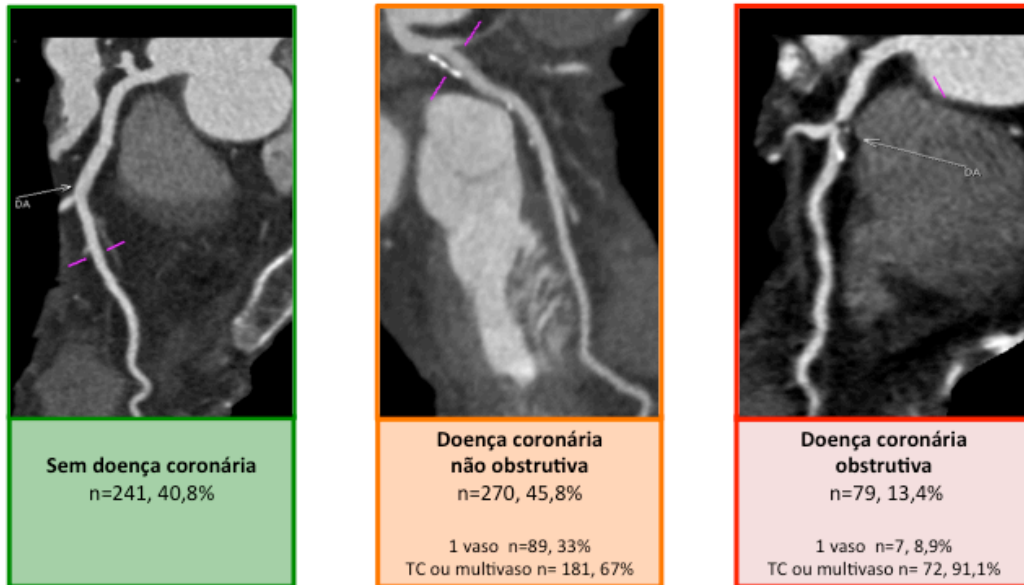


Figura 3: Distribuição de acordo com a presença e gravidade da doença coronária.

Nesta população final (n=581 doentes), foram avaliados 8136 segmentos da árvore coronária. Os segmentos com $\leq 1,5\text{mm}$ (n=742; 9,1%) ou com qualidade de imagem subótima por artefactos ou calcificação severa (n=120; 1,5%) foram excluídos.

A idade média da população foi de 57.6 ± 11.1 , a maioria era do sexo masculino (55,8%) e a prevalência de diabetes foi de 14,6%. A população incluída era predominantemente de baixa a intermédia probabilidade de DC, uma vez que 60,1% tinha um score de Diamond-Forrester $<30\%$ e 87,6% um score de Morise <16 . Cerca de $\frac{1}{4}$ dos doentes tinham um risco CV elevado (HeartScore $\geq 5\%$ em 25,5% dos doentes) - **tabela 1**.

A dose média estimada de radiação foi de 4.6 ± 3.7 mSv, de contraste foi de 98.9 ± 14.4 ml e a frequência cardíaca na aquisição foi de 65.6 ± 10.6 bpm - **tabela 2**.

1.4.2 - Preditores da presença de doença coronária

Foram avaliados os preditores da presença de DC (qualquer placa) e os preditores da presença de DC obstrutiva (estenoses $\geq 50\%$) em análise univariável (tabelas 3 e 4) e multivariável (tabelas 5 e 6).

Nesta análise, destaca-se de entre os vários factores de risco, para além dos não modificáveis idade e sexo masculino, a diabetes surgiu como um importante preditor da presença de DC não obstrutiva, justificando-se assim a sua análise mais detalhada apresentada no *Capítulo 7*. A obesidade (IMC $>30\text{kg/m}^2$) não foi um preditor da presença de DC, aspecto discutido no *Capítulo 6*.

De entre os scores clínicos, um Heartscore $\geq 5\%$, apesar de não ser influenciado pela presença e características da dor torácica foi o preditor independente mais importante não só da presença de DC mas também de DC obstrutiva. O desempenho do Heartscore e dos scores de probabilidade pré-teste é discutido no *Capítulo 6*.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da população incluída.

	População total (n=581)
Demográficas	
Idade	57,6 ± 11,1
Sexo masculino	324 (55,8)
Factores de risco	
Obesidade (IMC ≥30)	109 (18,8)
Diabetes mellitus	85 (14,6)
Hipertensão arterial	364 (62,7)
Dislipidémia	360 (62,0)
Tabagismo	138 (23,8)
História familiar de DC prematura	194 (33,4)
Dor torácica	
Assintomático	270 (46,5)
Toracalgia inespecífica	169 (29,1)
Atípica	109 (18,8)
Típica	33 (5,7)
Probabilidade de doença coronária	
DF-CAD consortium ≥70%	11 (1,9)
DF-CAD consortium 30-70%	221 (38,0)
DF-CAD consortium <30%	349 (60,1)
Score Morise ≥ 16	72 (12,4)
Score Morise 9-15	369 (63,5)
Score Morise 0-8	140 (24,1)
Risco cardiovascular	
HeartScore ≥5%	148 (25,5)

Valores apresentados em média ± desvio padrão ou n (%).

Tabela 2: Resultado global da angioTC cardíaca, do score de cálcio e dados técnicos da população incluída.

	População total (n=581)
Resultado da angioTC cardíaca	
Normal/Sem placas identificáveis	240 (41,3)
Doença não obstrutiva	263 (45,3)
Doença obstrutiva	78 (13,4)
Score de cálcio	
Mediana	1 (0-93)
Mediana nos doentes com DAC	64 (8-200)
CaSc \geq 100	136 (23,4)
CaSc \geq percentil 75	83 (14,3)
Dados técnicos	
Frequência cardíaca (bpm)	65,6 \pm 10,6
Dose de contraste (ml)	98,9 \pm 14,4
Dose de radiação (mSv)	4,6 \pm 3,7

Valores apresentados em média \pm desvio padrão, mediana (IQ) ou n (%).

Tabela 3: Preditores da presença de doença coronária (qualquer placa) - análise univariável

	Sem DC (n=240)	DC (qualquer placa) (n=341)	p
Idade ≥ 65	34 (14.2)	124 (36.4)	<0.001
Sexo masculino	106 (44.2)	218 (63.9%)	<0.001
IMC ≥30	42 (17.9)	67 (19.9)	0.589
Diabetes mellitus	22 (9.2)	63 (18.5)	0.002
Hipertensão arterial	122 (50.8)	242 (71.0)	<0.001
Dislipidemia	126 (52.5)	234 (68.6)	<0.001
Tabagismo	55 (22.9)	83 (24.3)	0.767
História familiar de DC prematura	80 (33.3)	114 (33.4)	1.000
Dor torácica	145 (62.0)	166 (49.0)	0.002
DF-CAD consortium ≥30%	50 (20.8)	181 (53.1)	<0.001
Morise ≥ 16	29 (12.3)	89 (26.4)	<0.001
HeartScore ≥5	19 (7.9)	129 (37.8)	<0.001

Valores apresentados em n (%).

Tabela 4: Preditores da presença de doença coronária obstrutiva - análise univariável

	Sem DC obstrutiva n=503	DC obstrutiva (estenose ≥50%) n=78	p
Idade ≥ 65	126 (25,0)	32 (41,0)	0.006
Sexo masculino	266 (52,9)	58 (74,4)	<0.001
IMC ≥30	93 (18,8)	16 (20,8)	0.643
Diabetes mellitus	58 (11,5)	27 (34,6)	<0.001
Hipertensão arterial	304 (60,4)	60 (76,9)	0.005
Dislipidemia	305 (60,6)	55 (70,5)	0.104
Tabagismo	114 (22,7)	24 (30,8)	0.118
História familiar de DC prematura	166 (33,0)	28 (35,9)	0.608
Dor torácica	274 (55,4)	37 (47,4)	0.222
DF-CAD consortium ≥30%	181 (36,0)	50 (64,1)	<0.001
Morise ≥ 16	94 (19,0)	24 (31,2)	0.022
HeartScore ≥5	107 (21,3)	41 (52,6)	<0.001

Valores apresentados em n (%).

Tabela 5: Preditores independentes da presença de doença coronária (qualquer placa) - análise multivariável

Variáveis demográficas e clínicas

	OR	(IC 95%)	p
Idade ≥ 65	3,417	2,145-5,445	<0,001
Sexo masculino	2,722	1,849-4,008	<0,001
Diabetes mellitus	1,812	1,024-3,205	0,041
Hipertensão arterial	1,816	1,234-2,672	0,002
Dislipidemia	1,893	1,295-2,768	0,001
Dor torácica	0,620	0,424-0,906	0,014

Scores clínicos

	OR	(IC 95%)	p
HeartScore≥5	3,896	2,189-6,935	<0,001
DF-CAD consortium ≥30%	2,623	1,697-4,052	<0,001
Morise ≥16	2,549	1,568-4,144	<0,001

Tabela 6: Preditores independentes da presença de doença coronária obstrutiva - análise multivariável

Variáveis demográficas e clínicas

	OR	(IC 95%)	p
Idade ≥ 65	1,976	1,159-3,369	0,012
Sexo masculino	2,942	1,679-5,154	<0,001
Diabetes mellitus	3,686	2,079-6,533	<0,001
Hipertensão arterial	1,543	0,851-2,798	0,154

Scores clínicos

	OR	(95% CI)	p
HeartScore≥5	2,709	1,503-4,880	0,001
DF-CAD consortium ≥30%	1,884	1,036-3,424	0,038
Morise ≥16	1,838	1,057-3,197	0,031

1.4.3 – Desempenho dos scores de risco clínicos

A partir dos dados demográficos, de factores de risco e tipo de dor torácica, foram calculados diferentes índices (scores) clínicos e testado o seu desempenho para prever a presença e a gravidade da DC documentada na angioTC cardíaca.

Esta análise é descrita no *Capítulo 6*.

1.4.4 –Análise dos doentes com diabetes mellitus

Foi feita uma análise detalhada do subgrupo de doentes com diabetes mellitus, como subgrupo modelo de doença aterosclerótica mais avançada. Esta análise é descrita no *Capítulo 7*.

1.4.5. Desenvolvimento de um score de carga aterosclerótica quantificada por angioTC cardíaca - CT-LeSc.

Foi desenvolvido um score para quantificar a carga aterosclerótica coronária identificada pela angioTC cardíaca, englobando informação acerca da localização, grau de estenose e tipo de placa. Este score, o CT-Leaman score, é um dos objectivos centrais desta tese e é descrito no *Capítulo 8*.

1.5 DESCRIÇÃO SUMÁRIA DA TESE

Esta tese esta dividida em 10 capítulos, cuja organização é ilustrada pela **Figura 4**:

No presente capítulo, o **capítulo 1**, faz-se uma introdução ao tema da doença coronária, contextualizando a sua importância epidemiológica, a sua forma de apresentação frequentemente dramática, que justifica o esforço no desenvolvimento de novos métodos para a correcta identificação dos indivíduos em risco e do potencial da angio TC cardíaca como meio de diagnóstico não invasivo. Neste capítulo são descritos os objectivos e a metodologia da tese, bem como os resultados da análise geral da população incluída.

Por fim é feita uma descrição sumaria dos diferentes capítulos que a compõe.

Os **capítulos 2, 3 e 4** prolongam a *introdução*, abordando em mais detalhe alguns aspectos particulares da doença coronária, para melhor contextualização do tema da tese.

No **capítulo 2**, faz-se uma revisão da Fisiopatologia da doença coronária com ênfase nos SCA e na placa vulnerável.

No **capítulo 3** é feita uma revisão das indicações clínicas actuais da angio TC cardíaca.

No **capítulo 4** é descrita a capacidade da angioTC cardíaca identificar a presença da doença coronária não obstrutiva, característica impar entre os vários exames de diagnóstico não invasivos em Cardiologia. Neste capítulo é feita uma revisão dos diferentes marcadores de aterosclerose subclínica.

O **capítulo 5** é um complemento à descrição da *metodologia* da tese, sendo descritos os aspectos técnicos da angio TC cardíaca, destacando-se em particular o uso e dose de radiação ionizante associada a estes exames, com os potenciais efeitos estocásticos para a saúde e as estratégias desenvolvidas que conduziram a uma progressiva redução da dose de radiação nestes exames, importante para a sua aplicabilidade clínica.

Nos **capítulos 6, 7 e 8** são descritos e discutidos os *resultados* mais importantes da Tese.

No **capítulo 6** faz-se uma análise do desempenho dos scores de risco clínicos na identificação da presença e da gravidade da doença coronária documentada por angio TC cardíaca.

No **capítulo 7** é descrita a utilidade da angioTC cardíaca na avaliação dos doentes com diabetes mellitus, aparecendo aqui a diabetes como um subgrupo modelo de doença coronária mais avançada, útil para avaliar o desempenho de diferentes scores de carga aterosclerótica.

No **capítulo 8** é apresentado o score de carga aterosclerótica coronária quantificada por angioTC cardíaca, desenvolvido nesta tese, o CT-LeSc.

No **capítulo 9**, é feita uma revisão do valor prognóstico da angioTC cardíaca, desde os estudos iniciais de validação prognóstica, passando pelas meta-análises e estudos multicêntricos, a validação a longo prazo e finalmente o seu valor incremental e comparação com outros métodos de imagem não invasivos.

No **Capítulo 10** faz-se uma discussão final conjunta, descrevem-se as conclusões e apresentam-se possíveis direcções para trabalhos futuros.

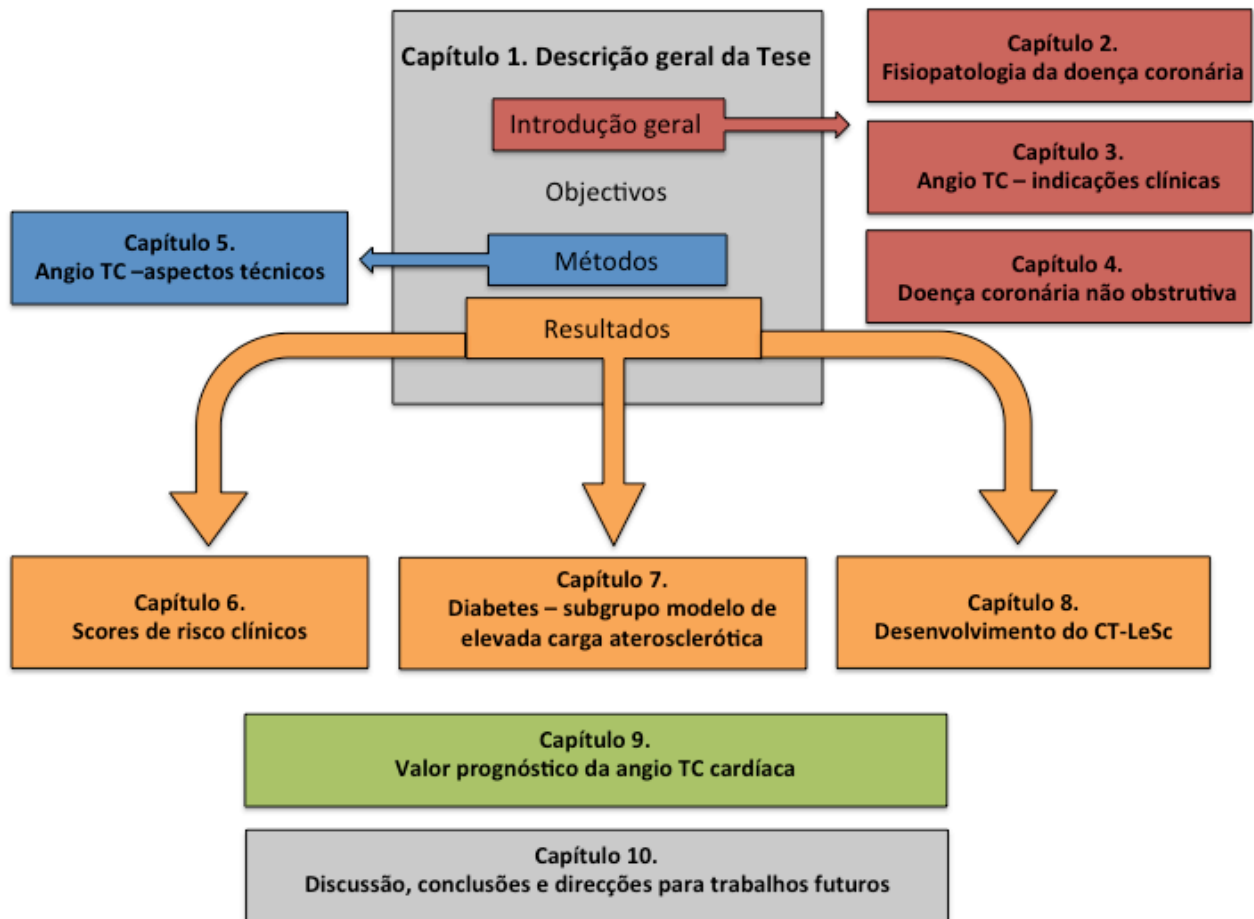


Figura 4: Organização dos diferentes capítulos da Tese.

1.6 BIBLIOGRAFIA

1. Nichols M TN, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M European Cardiovascular Disease Statistics 2012. . European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis
<http://www.heart.org/cvd-statistics.html>. 2012.
2. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012 Jan 31;125(4):620-37.
3. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
4. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1475-9.
5. Moscoso Costa F AGP, Campante Teles R, Ferreira J, Carvalho MS, Dores H, Sousa PJ, Raposo L, Sousa Almeida M, Mesquita Gabriel H, Mendes M. Baixo risco cardiovascular prévio numa população de EAM inaugural estimado pelo Heartscore. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(Espec Congr):189.
6. Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL, et al. Trends in clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute myocardial infarction from 2003 to 2008: a report from the american heart association get with the guidelines coronary artery disease program. *J Am Heart Assoc*. 2012 Aug;1(4):e001206.
7. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2008 Nov;94(11):1386-93.
8. Braunwald E. Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques: Locking the barn door before the horse is stolen. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1):58-9.
9. de Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, Carvalho MS, Dores H, Sousa PJ, Marques H, et al. Diabetes as an independent predictor of high atherosclerotic burden assessed by coronary computed tomography angiography: the coronary artery disease equivalent revisited. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Dec 13.
10. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 3;48(7):1475-97.
11. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Feb;1(2 Pt 1):574-5.
12. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979 Jun 14;300(24):1350-8.
13. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1316-30.
14. CAD consortium online calculator.
<http://rccsimpalcom/RCEvalcgi?Owner=tgenders&RCName=CAD%20consortium>.
15. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997 Apr;102(4):350-6.
16. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by

invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.

17. Budoff MJ, Cohen MC, Garcia MJ, Hodgson JM, Hundley WG, Lima JA, et al. ACCF/AHA clinical competence statement on cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):598-617.

18. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009 Mar-Apr;3(2):122-36.

19. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Sep 18;50(12):1161-70.

20. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;5(7):690-701.

21. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Sep;4(5):463-72.

22. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA, American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task F, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 10;53(6):530-53.

23. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*. 2001 Jun 15;87(12):1335-9.

1.7 ANEXOS

Anexo 1: Parecer da comissão de ética



ESPÍRITO SANTO SAÚDE

**HOSPITAL DA LUZ
COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE**

Exmo. Sr.
Dr. Pedro Gonçalves
Unidade de Cardiologia
Hospital da Luz

Assunto: Utilidade da Tomografia Computorizada Cardíaca na Avaliação da Doença Coronária

CC.: Director Clínico / Conselho de Administração

A Comissão de Ética para a Saúde do Hospital da Luz, reunida a 25 de Fevereiro de 2011 aprovou por unanimidade a realização do estudo clínico **Utilidade da Tomografia Computorizada Cardíaca na Avaliação da Doença Coronária**, de que V. Exa. é investigador principal.

Com os melhores cumprimentos

Lisboa, 25/02/2011

Pe' A Comissão de Ética para a Saúde

João Sá, Presidente

Hospital da Luz, SA
Avenida Lusitana, 100 · 1500-650 Lisboa · Portugal
T +351 217 104 400 F +351 217 104 409
geral@hospitaldaluz.pt www.hospitaldaluz.pt
Capital Social: 1.000.000 Euros Registo da C.R.C. de Lisboa e Contribuinte n.º 507 485 637

HL-0001

Anexo 2: Questionário para o doente e consentimento

Questionário angioTCs cardíacas

Foi-lhe solicitada pelo seu médico assistente a realização de uma angioTC cardíaca. O centro de Imagiologia do Hospital da Luz é uma referência nesta área, fruto não só do elevado número de exames mas sobretudo da investigação científica, apresentada regularmente em reuniões nacionais e internacionais de Cardiologia e de Imagiologia e estando em curso 2 teses de doutoramento nesta área.

Para este efeito, gostaríamos de pedir a sua colaboração no preenchimento deste questionário, cuja informação (bem como a do resultado do seu exame) será introduzida numa base de dados, para análise pelos médicos responsáveis pelos exames de angioTC cardíaca. Será sempre respeitada a sua confidencialidade, retirada a sua identificação de qualquer imagem que possa vir a ser apresentada e/ou publicada, estando estes dados abrangidos pelo obrigatório "segredo médico profissional".

Tem tensão arterial elevada ou toma medicação para a tensão arterial ?

SIM NÃO

Tem o colesterol elevado ou toma medicação para o colesterol ?

SIM NÃO

Tem diabetes?

SIM NÃO

É fumador (ou ex-fumador há menos de 1 ano)?

SIM NÃO

Tem história de doença cardiovascular na família (enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral - AVC)?

SIM NÃO

Se sim, esses antecedentes são num familiar directo (Pai, Mãe, Irmãos) e em idade prematura (num homem <55 anos; numa mulher <65 anos)?

SIM NÃO

Sabe o nome dos medicamentos que toma regularmente?

Autorizo que os meus dados sejam incluídos em bases de dados para investigação científica e aceito ser eventualmente contactado telefonicamente de futuro para seguimento e atualização da minha situação clínica.

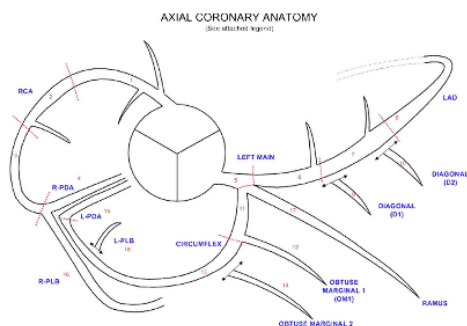
Data ___/___/___ Assinatura _____

Anexo 3: Folha de colheita de dados



Exame										
NHC		Data		/ /		Referenciador				
Identificação										
1. M	Idade	DN	/	/	Nome					
0. F										
Biometria										
PAS		PAD		Peso		Altura				
Factores de risco			Antecedentes			Scores		ECG		
DM			Enfarte			Heart.Sc ____		1. Sinusal		
HTA			Cateterismo Stents			Duke ____		2. FA		
Dislipidémia			Cirurgia cardíaca					3. ESSV/EV		
Tabagismo			Bypass			Prob Pré T:		4. Pacing		
Hist. Fam. (♂≤55; ♀≤65)			Asma			Diam.Forr ____		FC Min ____		
Dor			0. Assintomático			1. Toracalgia não anginosa (0 / 1 critério)		FC Med ____		
			2. Angina Atípica (2 critérios)			3. Angina típica (3 critérios)		Morise: ____ FC Max ____		
Critérios: Retroesternal / Desencadeada por esforço ou stress / Alivia por repouso ou nitromint										
Protocolo			Indicação			Ablação FA				
CTA			Calcium Score			AE ____ ml				
1. 80 Kv			1. Ablação FA			VPD ____				
2. 100 Kv			2. S/ exames de isquémia (<2 Anos)			VPE ____				
3. 120 Kv			3. Controlo revascularização stents / pontagens			Trombo AAE S/N				
4. 140 Kv			4. Pré-cirurgia valvular / Aórta			2ª Passagem S/N				
5. DS XXL			5. Queixas / Exames inconclusivos							
____ DLP			6. Urgência/Suspeita SCA/Miocard.							
			7. Outro _____							
			8. Triple Rule Out							
CaSc										
1. 100 Kv										
2. 120 Kv										
____ DLP										
B-Bloq.										
0. Ø										
1. Habitual										
2. PO (dias)										
3. EV (sala)										
SAS										
Flow Rate ____										
Duração Scan ____										
Dose contraste ____										
Dominância			Extra Coronários			Extra cardíacos			Qualidade CTA	
1. Direita			0. Ausente			0. Ausente			1 2 3 4	
2. Esquerda			1. Minor			1. Minor			Má Optima	
3. Balanceada			2. Major			2. Major				
Conclusão Cors			Outros			Obs.		Didático		
0. Sem lesões			Repetiu aquisição			IMT D ____ E ____				
1. Placas minor			Dessensibilização							
2. Placas major			Reacção contraste							
Placas vulneráveis			Bridging _____							
			Variantes _____					Arquivado		
SCORE CÁLCIO: 0. Não Fez 1. ≤25 2. 25-50 3. 50 4. 50-75 5. 75-90 6. ≥90										
	<40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	>74	
Men (25 251)	3504	4238	4940	4825	3472	2288	1209	540	235	
25th Percentile	0	0	0	1	4	13	32	64	166	
50th Percentile	1	1	3	15	48	113	180	310	473	
75th Percentile	3	9	36	103	215	410	566	892	1071	
90th Percentile	14	59	154	332	554	994	1299	1774	1982	
Women (9995)	641	1024	1634	2184	1835	1334	731	438	174	
25th Percentile	0	0	0	0	0	0	1	3	9	
50th Percentile	0	0	0	0	1	3	24	62	75	
75th Percentile	1	1	2	5	23	57	145	210	241	
90th Percentile	3	4	22	65	121	193	410	631	709	

Avaliação Coronária											
Segmento	<2 mm	Não Avaliável	Estenoses								
			0	<25	25-49%	50-69%	70-99%	100%	Mole	Calcif.	Mista
01-CDp	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
02-CDm	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
03-CDd	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
04-DP dta	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
05-TC	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
06-DAp	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
07-DAm	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
08-DAd	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
09-Diag1	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
10-Diag2	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
11-CXp	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
12-OM1	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
13-CXd	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
14-OM2	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
15-DP esq	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
16-PL dta	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
17-Interm	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.
18-PL esq	6.	7.	0.	1.	2.	3.	4.	5	1.	2.	3.



A Pretest

Variable	Choose response	Sum
Age	Men Women	
<40	<50	3
40-54	50-64	6
≥55	>65	9
Estrogen Status	Positive = -3	
Women only	Negative = +3	
Angina History	Typical = 5	
Diamond Method	Atypical = 3	
	Non-anginal = 1	
Diabetes?	2	
Hyperlipidemia?	1	
Hypertension?	1	
Smoking? (Any)	1	
Family Hx CAD? 1°	1	
Obesity? BMI>27	1	
	Total Score:	

Table 4. Pretest Probability of Coronary Artery Disease by Age, Gender, and Symptoms*

Age (y)	Gender	Typical/Definite Angina Pectoris	Atypical/Probable Angina Pectoris	Nonanginal Chest Pain	Asymptomatic
30-39	Men	Intermediate	Intermediate	Low	Very low
	Women	Intermediate	Very low	Very low	Very low
40-49	Men	High	Intermediate	Intermediate	Low
	Women	Intermediate	Low	Very low	Very low
50-59	Men	High	Intermediate	Intermediate	Low
	Women	Intermediate	Intermediate	Low	Very low
60-69	Men	High	Intermediate	Intermediate	Low
	Women	High	Intermediate	Intermediate	Low

Capítulo 2.

Fisiopatologia da doença coronária

RESUMO:

Neste capítulo é feita uma revisão da fisiopatologia da DC, com ênfase na doença não obstrutiva, não detectável pelos tradicionais exames de documentação de isquémia mas estando com frequência na origem de eventos coronários agudos. No primeiro artigo original incluído nesta tese (*artigo 1*), foi avaliado um grupo de doentes com EAM submetidos a angioplastia primária, tendo sido feita a quantificação da estenose residual após aspiração de trombos. Foi identificado um subgrupo de doentes cuja estenose residual era <50%, sugerindo que a lesão que instabilizou e esteve na origem do EAM não condicionava previamente estenose significativa e seria assim dificilmente detectável com os habituais exames que se baseiam na documentação de isquémia.

De seguida é discutida a discrepância entre a elevada prevalência de placas ateroscleróticas na árvore coronária e a baixa taxa de eventos na população geral.

Por fim, é abordada a dificuldade na estratificação de risco dos doentes com SCA, condição muito heterogénea e que constitui um exemplo do uso de scores de risco na DC. Está incluído um artigo original (*artigo 2*) em que foi feita a comparação de 3 scores de risco, ilustrando o balanço difícil entre complexidade e desempenho que é determinante para a adopção de um score na prática clínica.

ABSTRACT:

In this chapter, the pathophysiology of coronary artery disease is reviewed, with a special focus on nonobstructive disease, which is not detected by the traditional ischemia based exams but can also lead to acute coronary events. In the first original manuscript included in the present thesis (*manuscript 1*), patients with myocardial infarction undergoing primary angioplasty were evaluated and the degree of residual stenosis was quantified after thrombus aspiration. In these patients, there was a subgroup with residual stenosis <50%, suggesting that the culprit lesion leading to the myocardial infarction was not causing a significant stenosis prior to the event and in this way it would have been difficult to detect with the usual ischemia based exams.

Secondly, we discuss the discrepancy between the high prevalence of atherosclerotic plaques found in the coronary tree and the relatively low rate of events in the general population.

The last topic in this chapter is related to risk stratification of patients with acute coronary syndromes, a very heterogeneous condition that is a good example of the use of risk scores in coronary artery disease. It is also included in this chapter a manuscript (*manuscript 2*) in which a comparison of 3 risk scores was performed, illustrating the difficult balance between complexity and performance, which influences the adoption of a score in clinical practice.

ARTIGO 1/ MANUSCRIPT 1:

NONOBSTRUCTIVE CORONARY DISEASE LEADING TO STEMI: ASSESSMENT OF RESIDUAL STENOSIS AFTER THROMBUS ASPIRATION

De Araújo Gonçalves P, Brito J, Sousa PJ, Carvalho MS, Dores H, Teles RC, Raposo L, Gabriel HM, Ferreira J, Almeida M, Aleixo A, Carmo MM, Mendes M.

Coron Artery Dis. 2013 Mar;24(2):154-9.

ARTIGO 2/ MANUSCRIPT 2:

TIMI, PURSUIT, AND GRACE RISK SCORES: SUSTAINED PROGNOSTIC VALUE AND INTERACTION WITH REVASCULARIZATION IN NSTEMI-ACS.

De Araújo Gonçalves P, Aguiar C, Ferreira J, Seabra-Gomes R.

Eur Heart J 2005; 26: 865-872.

SUMÁRIO DO CAPÍTULO 2:

2.1 INTRODUÇÃO

2.2 DOENÇA CORONÁRIA NÃO OBSTRUTIVA E PLACA VULNERÁVEL

2.3 DISCREPÂNCIA ENTRE ELEVADA PREVALÊNCIA DE PLACAS ATEROSCLERÓTICAS NA ÁRVORE CORONÁRIA E A BAIXA TAXA DE EVENTOS NA POPULAÇÃO GERAL.

2.4 SÍNDROMES CORONÁRIOS AGUDOS COMO CONDIÇÃO MUITO HETEROGÊNEA E O EXEMPLO DO USO DOS SCORES DE RISCO NA SUA ESTRATIFICAÇÃO

2.5 BIBLIOGRAFIA

2.6 ARTIGOS 1 e 2

2.1 INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, a fisiopatologia da DC tem estado centrada no processo aterosclerótico e no desenvolvimento de isquémia do miocárdio, com as consequências daí decorrentes. O termo doença cardíaca isquémica reflecte este conceito e engloba todo o espectro da DC estável aos SCA. No entanto, o processo aterosclerótico começa muito mais cedo a instalar-se, passando pela fase da doença não obstrutiva, uma vez que as placas na sua fase inicial não condicionam uma redução significativa do lúmen vascular. Mais recentemente, tem-se percebido que a DC não obstrutiva, embora não condicione isquémia do miocárdio, pode estar na origem de eventos coronários agudos. No entanto, como estas lesões não levam a uma redução significativa do lúmen vascular, não provocam sintomas nem são detectáveis pelos tradicionais exames de documentação de isquémia, e a sua detecção nesta fase só possível por exames anatómicos, como é o caso da angio TC cardíaca.

2.2 DOENÇA CORONÁRIA NÃO OBSTRUTIVA E PLACA VULNERAVEL

Vários estudos de anatomia patológica, ecografia intravascular e mais recentemente angio TC cardíaca demonstraram que o processo aterosclerótico se inicia muito cedo e que numa fase inicial ocorre uma *remodelagem* positiva da artéria para acomodar a placa aterosclerótica, não se acompanhando nesta fase de uma redução do lúmen vascular (1, 2). Estas lesões, ao não condicionarem uma redução significativa do lúmen vascular, não provocam sintomas de angina de esforço nem são detectáveis pelos exames habitualmente empregues em cardiologia para avaliação da DC, que se baseiam na documentação de isquémia do miocárdio. No entanto, apesar de não condicionarem estenoses significativas, estas placa podem ser bastante volumosas e apresentar várias características de instabilidade, estando com frequência também na origem de eventos coronários agudos. Estes resultam frequentemente da ruptura ou erosão das placas ateroscleróticas, sendo este risco directamente proporcional ao volume do núcleo lipídico, ao grau de inflamação e inversamente proporcional à espessura da cápsula fibrosa (2).

No estudo multinacional e multicêntrico PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*), considerado um marco na avaliação a historia natural da DC, as características das placas avaliadas por ecografia intravascular suplementada com histologia virtual (IVUS-VH) que subsequentemente estiveram na origem de eventos coronários foram a presença de um fibroateroma de cápsula fina (TCFA), uma carga de placa $\geq 70\%$ (traduzindo o *remodeling* positivo) e uma área luminal $\leq 4\text{mm}^2$ (traduzindo algum contributo do grau de estenose) (3). Apesar destas características apontarem para a presença de placas volumosas, estas lesões do ponto de vista angiográfico, não condicionavam estenoses significativas na grande maioria dos casos, sendo a média de estenose de apenas 32%, o que traduz o importante contributo do *remodeling* positivo nestas lesões potencialmente vulneráveis.

Num estudo prospectivo em que foram avaliadas as características das placas por angio TC que estariam na origem de SCA, a presença de *remodeling* positivo e de placas com baixa atenuação (<30 UH), traduzindo placas mais ricas em conteúdo lipídico, foram preditores do desenvolvimento de SCA (4). Neste trabalho que incluiu 1059 doentes avaliados por angio TC cardíaca e seguidos por um período médio de 27 meses, nos doentes que apresentavam placas com estas 2 características, a incidência de SCA foi de 22,2%, na presença de apenas 1 característica foi de 3,7% e na ausência destas características foi de apenas 0,5%. Nesta mesma população, nos doentes sem DC identificável na angio TC, não se verificaram quaisquer eventos CV no seguimento. Interessante foi também verificar que todas as lesões identificadas na angio TC cardíaca que estiveram na origem dos SCA subsequentes, tinham aquando da avaliação inicial uma estenose <75% o que tornaria difícil a sua identificação por sintomas e/ou teste de isquémia.

Recentemente foi descrito o “*Napkin-ring sign*” (NRS), como a imagem que poderá traduzir a presença de uma placa vulnerável na angio TC cardíaca. Este sinal, presente em algumas placas não calcificadas e mistas de conteúdo heterogéneo, resulta de uma diferença de atenuação (em UH) entre o núcleo central (baixa atenuação, correspondendo ao núcleo lipídico) e a periferia da placa (atenuação superior, correspondendo a tecido fibrótico) (5). Este sinal na angio TC cardíaca será o correspondente do TCFA identificado por IVUS-VH, tendo sido já demonstrada uma boa correlação entre este sinal e a presença de placas avançadas na histologia (6). Mais importante ainda, num trabalho recentemente publicado, este sinal foi associado com o desenvolvimento futuro de eventos coronários (7). Neste trabalho, foram avaliados 895 doentes e identificadas 1174 placas, das quais apenas 45 (0,4%) tinham critérios para NRS. No seguimento médio de 2,3 anos, 41% dos eventos ocorreram em placas com NRS e a presença de um NRS foi o preditor independente de eventos (morte cardíaca, EAM e AI) mais significativo, sendo os outros preditores independente a presença de *remodeling* positivo e placas de baixa atenuação.

Desde há muito tempo se sabe que as lesões coronárias não obstrutivas podem estar na origem de SCA, evidência demonstrada em doentes que sofreram um evento coronário agudo e tinham realizado uma coronariografia prévia (8-10) e de estudos angiográficos realizados após fibrinólise em doentes com EAM com supradesnivelamento do segmento ST (11).

Nos últimos anos foram desenvolvidos dispositivos de aspiração de trombos, que vieram modificar o tratamento percutâneo na angioplastia primária e fornecer uma oportunidade para estudar melhor a fisiopatologia do EAM. Num trabalho em que fomos avaliar a estenose residual da lesão *culprit* do EAM após realizada a aspiração de trombos, verificamos que em 31% dos casos a estenose residual após aspiração era inferior a 50% (quantificada por QCA), sugerindo que a lesão *culprit* que instabilizou e esteve na origem do EAM não condicionava previamente estenose significativa e não seria assim detectável com os habituais exames de documentação de isquémia (12).

Por fim, tem sido claro nos vários estudos que tem avaliado o valor prognóstico da angio TC cardíaca que a DC não obstrutiva tem impacto prognóstico, tendo uma taxa de eventos claramente diferente da dos indivíduos sem placas identificáveis, tendo isso sido já demonstrado no registo multinacional e multicêntrico CONFIRM (13), em varias meta-análises (14, 15) e mais recentemente também num estudo que avaliou o impacto prognóstico da informação fornecida pela angio TC a longo prazo (16) (aspectos detalhados no *capítulo 9*).

2.3 DISCREPÂNCIA ENTRE ELEVADA PREVALÊNCIA DE PLACAS ATEROSCLERÓTICAS NA ÁRVORE CORONÁRIA E A BAIXA TAXA DE EVENTOS NA POPULAÇÃO GERAL.

Apesar de a DC, mesmo na fase não obstrutiva, poder estar na origem de eventos coronários agudos, existe uma importante discrepância entre a sua elevada prevalência e a baixa taxa relativa de eventos na população geral. Embora as doenças CV sejam a principal causa de morte nos países desenvolvidos, em particular a DC (17, 18), a incidência de SCA na população geral é baixa. Nas estatísticas norte-americanas, a incidência anual de SCA na população adulta varia entre 0,2 a 1% (17), o que contrasta claramente com a elevada prevalência de indivíduos com placas ateroscleróticas na árvore coronária.

Em estudos de anatomia patológica realizados em adultos jovens que morreram de causa não natural (acidentes, suicídios, homicídios), foi possível identificar aterosclerose coronária em 83% dos casos (19). Também em estudos realizados com ecografia intracoronária foi possível detectar aterosclerose coronária em fases muito precoces e mesmo em segmentos angiograficamente normais, reflexo do processo de *remodeling* positivo (20, 21).

Do mesmo modo, a presença de placas calcificadas na árvore coronária é habitual na maioria dos homens a partir dos 40 anos e nas mulheres a partir dos 55 anos, como se pode depreender da análise dos normogramas de score de cálcio nos quais mesmo no percentil 50 já é suposto o score de cálcio ser >1 (22). Mais recentemente, com a angio TC cardíaca, tem sido também evidente a elevada prevalência de placas ateroscleróticas identificáveis nas artérias coronárias e de facto a ausência de quaisquer placas está presente em menos de metade dos indivíduos avaliados com esta técnica. No estudo multinacional e multicêntrico CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry*), só 42,5% dos indivíduos não tinham placas identificáveis na angio TC cardíaca (13).

Na nossa população, esta percentagem foi de 41,3% (23, 24), em linha com o resultado publicado por outros grupos (25).

A explicação para esta discrepância entre a elevada prevalência de placas na árvore coronária e o risco de eventos coronários poderá estar justificada pelo facto de o risco individual por placa ser de facto muito baixo e ser mais importante o número total de placas ou seja, a carga

aterosclerótica global na árvore coronária. Esta poderá também explicar porque é que uma importante percentagem de SCA ocorrem em placas não obstrutivas, uma vez que estas são muito mais prevalentes e assim em termos probabilísticos apesar de o seu risco individual poder ser inferior, existem mais probabilidade que estejam na origem de um evento (26-28). O mesmo se passa ao nível populacional, pois apesar de ser possível identificar alguns indivíduos cuja constelação de factores de risco os colocam em elevado risco de eventos CV, esta representa apenas uma minoria em número absoluto e uma vez que o número de indivíduos em patamares de risco mais baixo é exponencialmente mais elevado, os eventos CV ocorrem com frequência em indivíduos de risco não muito elevado (29).

Mais recentemente, o conceito de que determinadas características de potencial instabilidade de uma placa em particular possam ser úteis para a identificação e eventual intervenção nestas lesões foi colocado em questão pelos resultados modestos do estudo PROSPECT. Neste estudo de história natural da DC, apesar de ter sido possível identificar algumas características associadas ao risco de eventos cardíacos futuros, a grande maioria das placas com estas características não vieram a instabilizar. Mesmo a identificação de um fibroateroma de cápsula fina teve uma baixa especificidade para prever a ocorrência de eventos, uma vez que apenas 26 das 595 placas (4,3%) identificadas como de risco estiveram na origem de eventos no seguimento (média de 3,4 anos). Por outro lado, estes eventos foram na grande maioria rehospitalizações por AI e novas revascularizações e não os eventos major morte e EAM, que verdadeiramente gostaríamos de poder prevenir (3).

A identificação dos doentes em maior risco de eventos poderá passar pela identificação não das características de uma placa em particular, mas pela quantificação da carga aterosclerótica global e este foi um dos pressupostos do desenvolvimento do CT-LeSc (24), como ferramenta para quantificar esta carga aterosclerótica coronária, que se espera seja um bom preditor de eventos coronários (descrito em mais detalhe no *Capítulo 8*).

2.4 SÍNDROMES CORONÁRIOS AGUDOS COMO CONDIÇÃO MUITO HETEROGÊNEA E O EXEMPLO DO USO DOS SCORES DE RISCO NA SUA ESTRATIFICAÇÃO

Os SCA representam uma condição muito heterogênea, englobando um largo espectro de doentes em diferente risco de eventos CV, sendo essencial a sua estratificação de risco. Assim, constituem um cenário clínico exemplar para o desenvolvimento e aplicação de scores de risco, ferramentas essenciais para a tomada de decisão no manejo destes doentes, podendo tirar-se daqui varias lições úteis para o desenvolvimento e implementação de scores noutras áreas da DC.

Em 2005 o nosso grupo publicou um estudo onde foi comparado o desempenho de 3 scores de risco (GRACE, TIMI e PURSUIT) na estratificação dos doentes com SCA (30). Foi possível demonstrar que o score de risco GRACE era o que tinha um desempenho superior, fruto não só do tipo de variáveis que incluiu, mas também de algumas delas serem valorizadas de forma contínua. Este era o score que melhor previa a ocorrência de eventos cardíacos a 1 ano e permitia identificar os doentes que colhiam maior benefício da revascularização, sendo actualmente recomendado pelas *guidelines* europeias para a estratificação destes doentes (31). No entanto, o score de risco TIMI pela sua simplicidade, continua a ser usado na pratica clínica e mesmo em vários estudos, como é o caso dos recentemente publicados sobre o uso da angio TC cardíaca na avaliação dos doentes no serviço de urgência (32, 33).

Uma das lições retiradas desta experiencia, foi que um score para entrar na pratica clínica tem que ter um balanço entre complexidade e desempenho. Apesar de o desempenho ser directamente proporcional ao número de variáveis incluídas, também a sua complexidade aumenta, diminuindo assim a sua potencial aplicabilidade clínica. Da mesma forma, o modo com as variáveis são operacionalizadas (contínuas ou categóricas) também é determinante, ficando os scores tendencialmente mais simples, mas perdendo algum poder discriminativo, quando se opta por usar as variáveis como categóricas em vez de contínuas.

Este conceito esteve no racional de desenvolvimento do CT-LeSc onde tentamos procurar esse equilíbrio difícil entre complexidade e desempenho, com vista ao seu uso futuro como ferramenta para quantificação da carga aterosclerótica coronária sendo de esperar que possa traduzir a informação prognostica da angio TC cardíaca e ser adoptado na pratica clínica.

2.5 BIBLIOGRAFIA

1. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1147-56.
2. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):2004-13.
3. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 20;364(3):226-35.
4. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1):49-57.
5. Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H. The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Apr;3(4):440-4.
6. Maurovich-Horvat P, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, et al. The napkin-ring sign indicates advanced atherosclerotic lesions in coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Dec;5(12):1243-52.
7. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshikawa J, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):448-57.
8. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988 Nov;78(5 Pt 1):1157-66.
9. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992 Mar 15;69(8):729-32.
10. Trabulo M, Silva JA, Mesquita A, Palos JL, Seabra-Gomes R. [Predictive value of coronarography in the localization of arterial lesions responsible for future infarcts of the myocardium]. *Rev Port Cardiol*. 1996 Jan;15(1):11-6.
11. Llevadot J, Giugliano RP, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Murphy S, et al. Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration (Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] trials). *Am J Cardiol*. 2000 Jun 15;85(12):1409-13.
12. De Araujo Goncalves P, Brito J, Sousa PJ, Carvalho MS, Dores H, Teles RC, et al. Nonobstructive coronary disease leading to STEMI: assessment of residual stenosis after thrombus aspiration. *Coron Artery Dis*. 2013 Mar;24(2):154-9.
13. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 16;58(8):849-60.
14. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 14;57(24):2426-36.
15. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 8;57(10):1237-47.
16. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;5(7):690-701.
17. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209.
18. Nichols M TN, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M European Cardiovascular Disease Statistics 2012. . European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis
<http://www.heart.org/cvd-statistics.html>. 2012.

19. Nemetz PN, Roger VL, Ransom JE, Bailey KR, Edwards WD, Leibson CL. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 11;168(3):264-70.
20. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991 Sep;84(3):1087-99.
21. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(20):2456-69.
22. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol*. 2001 Jun 15;87(12):1335-9.
23. de Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, Carvalho MS, Dores H, Sousa PJ, Marques H, et al. Diabetes as an independent predictor of high atherosclerotic burden assessed by coronary computed tomography angiography: the coronary artery disease equivalent revisited. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Dec 13.
24. de Araujo Goncalves P, Garcia-Garcia HM, Dores H, Carvalho MS, Jeronimo Sousa P, Marques H, et al. Coronary computed tomography angiography-adapted Leaman score as a tool to noninvasively quantify total coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1.
25. Pen A, Yam Y, Chen L, Dennie C, McPherson R, Chow BJ. Discordance between Framingham Risk Score and atherosclerotic plaque burden. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(14):1075-82.
26. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1664-72.
27. Achenbach S. Anatomy meets function. Modeling coronary flow reserve on the basis of coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 1;58(19):1998-2000.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):657-71.
29. Braunwald E. Epilogue: what do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C101-3.
30. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 May;26(9):865-72.
31. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
32. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1393-403.
33. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 5;53(18):1642-50.

2.6 ARTIGO 1/MANUSCRIPT 1

154 Therapy and prevention

Nonobstructive coronary disease leading to STEMI: assessment of residual stenosis after thrombus aspiration

Pedro De Araújo Gonçalves^{a,b}, João Brito^a, Pedro Jeronimo Sousa^a, Maria Salomé Carvalho^a, Helder Soares^a, Rui Campante Teles^a, Luís Raposo^a, Henrique Mesquita Gabriel^a, Jorge Ferreira^a, Manuel Almeida^a, Ana Aleixo^b, Miguel Mota Carmo^b and Miguel Mendes^a

Aims Nonobstructive coronary atherosclerotic lesions can lead to ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Thrombus aspiration during a primary percutaneous coronary intervention provides a setting to evaluate the degree of stenosis of culprit lesions leading to STEMI. The aim of this study was to assess the degree of culprit lesion residual stenosis after thrombus aspiration and to compare the demographic, clinical, and angiographic characteristics between patients with obstructive versus nonobstructive residual stenosis.

Methods and results From a single-center registry of 483 consecutive patients with STEMI undergoing a primary percutaneous coronary intervention, 172 patients underwent thrombus aspiration and were eligible for our study. We defined two groups according to the residual stenosis after thrombus aspiration: group A ($n=119$, 69%) with residual stenosis greater than or equal to 50%, and group B ($n=53$, 31%) with residual stenosis less than 50%. In terms of the baseline angiographic characteristics, patients with residual stenosis less than 50% had significantly lower prevalence of multivessel disease (15.1 vs. 46.2%, $P<0.001$). On multivariable analysis of the preprocedural variables, absence of vascular disease (odds ratio 4.99, 95% confidence interval 1.08–23.12,

$P=0.040$) and age less than 59 years (odds ratio 2.67, 95% confidence interval 1.25–5.73, $P=0.011$) were independent predictors of culprit residual stenosis less than 50%.

Conclusion In this population, a significant proportion of patients with STEMI had nonobstructive residual stenosis after thrombus aspiration. These patients were younger, had a lower prevalence of vascular disease in other vascular territories, and less multivessel disease, suggesting an earlier stage of atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 24:154–159 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Coronary Artery Disease 2013, 24:154–159

Keywords: acute coronary syndromes, atherosclerosis, coronary angiography, myocardial infarction, pathophysiology

^aCardiology Department, Santa Cruz Hospital, West Lisbon Hospital Center and ^bCEDOC – Chronic Diseases Research Center – FCM-NOVA, Lisbon, Portugal

Correspondence to Pedro De Araújo Gonçalves, MD, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Av. Prof. Realnaldo dos Santos, 2790-134, Carnaxide, Portugal
Tel: +351 966 866 455; fax: +351 214 241 388;
e-mail: paraujogoncalves@yahoo.co.uk

Received 23 August 2012 Revised 12 October 2012
Accepted 25 October 2012

Introduction

ST-elevation myocardial infarction (STEMI) because of acute coronary artery occlusion has two main components: underlying atherosclerotic plaque and thrombus. The relative contribution of each of these factors is variable as many clinical observations suggest that myocardial infarctions are not necessarily related to previous high-grade coronary stenosis [1–3]. More often, acute events are caused by the rupture of plaques that are not associated with severe luminal narrowing, and the total coronary occlusion occurs as a result of the superimposed thrombus burden.

Evidence supporting the concept that nonobstructive atherosclerotic lesions can lead to STEMI comes mainly from serial angiographic studies retrospectively evaluating the degree of stenosis in patients with a previous coronary angiography [4–7], and from studies of patients referred

for angiography after thrombolytic therapy [8]. However, in more recent studies carried out in the setting of a primary percutaneous coronary intervention (PCI), it has been suggested that in most cases, STEMIs occurred at the site of severe obstructive stenosis [9,10].

In recent years, thrombus aspiration devices have gained an important role in primary PCI [11,12], and this provides a setting for the evaluation and better understanding of the pathophysiology of coronary artery lesions leading to STEMI.

The aim of this study was to assess the degree of residual stenosis in STEMI culprit lesions after thrombus aspiration and to compare the demographic, clinical, and angiographic characteristics between two groups of patients according to the degree of residual stenosis after thrombus aspiration.

0954-6928 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835c46bd

Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Methods

Study design and patient population

This was a single-center, retrospective study in which 483 consecutive patients with STEMI and no previously known history of coronary artery disease (CAD), undergoing primary PCI between January 2006 and November 2010, were eligible. Only patients ($n = 199$) undergoing thrombus aspiration (PRONTO Extraction Catheter; Vascular Solutions Inc., Minneapolis, Minnesota, USA or EXPORT Aspiration Catheter; Medtronic Inc., Santa Rosa, California, USA) were included, of whom 27 were excluded because of balloon dilatation before thrombectomy. Therefore, a total of 172 patients were included in the study (Fig. 1).

All angiograms were reviewed and analyzed by quantitative coronary analysis (edge detection techniques) of the culprit lesion and vessel after thrombus aspiration. The following parameters were measured: reference vessel diameter (RVD), lesion length, minimal luminal diameter (MLD), and diameter stenosis (DS).

Patients were divided into two groups according to the degree of culprit lesion residual DS: group A: culprit stenosis greater than or equal to 50%; and group B: culprit stenosis less than 50%.

Clinical, demographic, and angiographic data were collected at the time of the procedure and were entered in a centralized database (Cardiobase; Infortucano SI, Lisbon, Portugal).

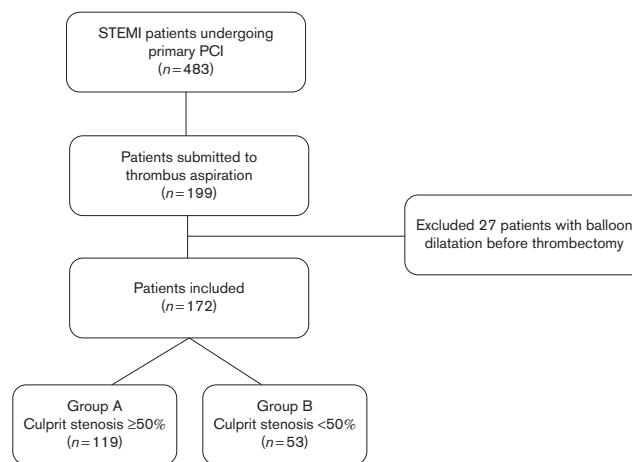
Statistical analysis

Categorical variables were expressed as percentages, and their frequencies were compared using the χ^2 test or Fisher exact test as appropriate. Continuous variables with a normal distribution were expressed as mean \pm 1 SD, and were compared using a Student's unpaired t -test. Continuous variables without a normal distribution were expressed as median (first quartile; third quartile), and were compared using the Mann-Whitney test. The normality assumption for continuous variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Receiver-operating characteristic curves were used to find the cut-off point for age. Binary logistic regression models were constructed to elucidate independent predictors of residual stenosis less than 50% after thrombus aspiration. The aim of this model was the assessment of preprocedure variables that aid the prediction of residual stenosis less than 50%. Only the traditional cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, smoking, and dyslipidemia) and significant variables in univariate analysis ($P < 0.05$) were included in the multivariate model.

Two-tailed tests of significance were reported. For all comparisons, a P -value less than 0.05 was considered statistically significant. When appropriate, confidence intervals (CIs) were reported, with a 95% confidence level.

Statistical analysis was carried out using SPSS 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Fig. 1



Patient selection and study design. PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-elevation myocardial infarction.

Results

Baseline and procedural characteristics

From a total of 172 patients included in the study, 119 (69%) had culprit residual stenosis greater than or equal to 50% after thrombus aspiration, whereas 53 patients (31%) had residual stenosis less than 50%. Patients with residual stenosis less than 50% were considerably younger (55.1 ± 14.3 vs. 62.3 ± 11.9 years, $P = 0.001$) and had a lower prevalence of vascular disease (3.8 vs. 19.3%, $P = 0.008$) in other vascular territories (cerebral or peripheral vascular disease). Although there was a trend in this group toward a lower prevalence of hypertension, diabetes, and obesity, there were no statistically significant differences (Table 1).

In terms of the baseline angiographic characteristics, patients with residual stenosis less than 50% had significantly lower prevalence of multivessel disease (15.1 vs. 46.2%, $P < 0.001$) and there were no significant differences in the location of the culprit lesion. By quantitative coronary angiography, lesions with residual stenosis less than 50% (mean DS $34.5 \pm 11.2\%$; mean MLD 1.91 ± 0.70 mm) were also shorter (12.29 ± 4.78 vs. 14.60 ± 5.74 mm, $P = 0.038$) compared with lesions with culprit residual stenosis greater than or equal to 50% (mean DS $67.6 \pm 9.9\%$; mean MLD 0.93 ± 0.34 mm). There were no significant differences in RVD (RVD 2.88 ± 0.71 vs. 2.86 ± 0.61 mm, $P = 0.912$) (Table 2).

Multivariable analysis

On multivariable analysis, which included only the demographic and clinical preprocedural variables, the

independent predictors of culprit residual stenosis less than 50% after thrombus aspiration were absence of vascular disease (odds ratio = 4.99, 95% CI 1.08–23.12, $P = 0.040$) and age less than 59 years (odds ratio = 2.67, 95% CI 1.25–5.73, $P = 0.011$) (Fig. 2).

Discussion

Nonobstructive coronary atherosclerotic lesions can often lead to STEMI as, for the total occlusion of the coronary artery, there is an important contribution of the thrombus burden superimposed on the culprit atherosclerotic plaque. This evidence comes from previous studies of patients with a previous coronary angiogram [4–7] and patients referred for angiography after thrombolytic therapy [8].

Little *et al.* [1] compiled data from four studies in which serial coronary angiograms were performed before and after an acute myocardial infarction and found that 60% of the culprit lesions contained less than 50% stenosis before the event.

Llevador *et al.* [8], with data from the TIMI 4, 10A, 10B, and 14 trials, assessed the degree of residual stenosis in the culprit coronary artery 90 min after thrombolytic administration and found less than 50% stenosis in 8.9% of the patients. In these earlier studies, residual thrombus could have led to an overestimation of the degree of culprit artery stenosis and, in fact, some of the patients had an occluded artery at the time of the angiography. It is reasonable to assume that more aggressive antithrombotic and antiplatelet therapy, coupled with the recent aspiration devices, can lead to

Table 1 Baseline clinical and demographic characteristics according to culprit stenosis

Variable	Group A culprit $\geq 50\%$, n=119 (69.2%)	Group B culprit $<50\%$, n=53 (30.8%)	P
Age	62.3 ± 11.9	55.1 ± 14.3	0.001
Male sex	91 (76.5%)	46 (77.4%)	0.899
Diabetes	20 (16.8%)	6 (11.3%)	0.354
Hypertension	63 (52.9%)	23 (43.4%)	0.248
Dyslipidemia	57 (47.9%)	26 (49.1%)	0.888
Smoking	73 (61.3%)	32 (60.4%)	0.904
BMI > 30	24 (22.4%)	7 (15.6%)	0.337
Vascular disease (cerebrovascular + peripheral)	23 (19.3%)	2 (3.8%)	0.008

The bold values are statistically significant values.

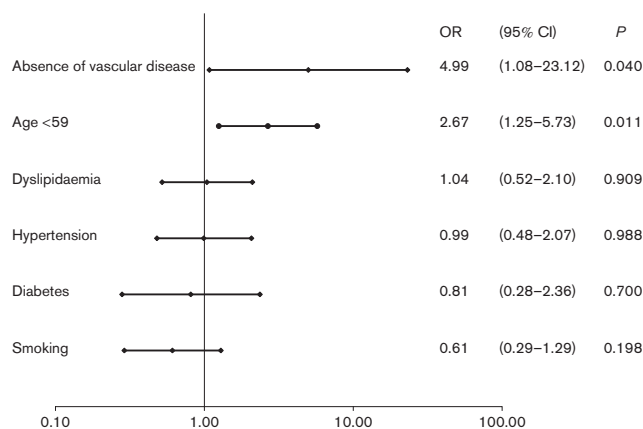
Table 2 Angiographic characteristics according to culprit stenosis

Variable	Group A culprit $\geq 50\%$, n=119 (69.2%)	Group B culprit $<50\%$, n=53 (30.8%)	P
Multivessel disease	55 (46.2%)	8 (15.1%)	< 0.001
Culprit vessel			
Left main	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0.554
LAD	45 (37.8%)	27 (50.9%)	0.107
LCx	14 (11.8%)	6 (11.3%)	0.933
RCA	59 (49.6%)	19 (35.8%)	0.095
QCA			
RVD (mm)	2.86 ± 0.61	2.88 ± 0.71	0.912
Lesion length (mm)	14.60 ± 5.74	12.29 ± 4.78	0.038
MLD (mm)	0.93 ± 0.34	1.91 ± 0.70	< 0.001
DS (%)	67.58 ± 9.88	34.51 ± 11.18	< 0.001

The bold values are statistically significant values.

DS, diameter stenosis; LAD, left anterior descending; LCx, left circumflex; MLD, minimum luminal stenosis; QCA, quantitative coronary angiography; RCA, right coronary artery; RVD, reference vessel diameter.

Fig. 2



Independent clinical predictors of residual stenosis less than 50% after thrombus aspiration. 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio.

a more effective thrombus removal and therefore to a more reliable assessment of the degree of culprit residual stenosis. More recently, Frøbert *et al.* [9] described angiographically significant stenosis in almost all patients with STEMI, referred for primary PCI, but in this study the degree of stenosis was evaluated in the angiograms obtained after wiring of the vessel. In this way, there was probably a significant contribution of residual thrombus burden to the degree of residual culprit stenosis. In the study by Manoharan *et al.* [10], the degree of stenosis was assessed only after thrombus aspiration, but this study also included patients with non-STEMI and unstable angina. In our study, only patients with STEMI undergoing a primary PCI were included.

We found thrombus aspiration during primary PCI to provide a setting to evaluate the degree of stenosis of culprit lesions leading to STEMI. In our study, 31% of the patients undergoing a primary PCI had a residual stenosis less than 50% after thrombus aspiration. Therefore, it is reasonable to assume that these culprit lesions were nonobstructive before the acute event.

It is also known that many of the nonstenotic lesions can have a high plaque burden, underestimated by luminal angiograms, as they undergo expansive or positive outward enlargement, and such remodeling is a potential surrogate marker of plaque vulnerability [13]. In the multicenter virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) PRO-SPECT study [14], a large plaque burden, a small lumen area, and the presence of a thin cap fibroatheroma were independent predictors of future nonculprit lesion major

adverse cardiac events. In this study of patients with acute coronary syndromes, lesions that led to a major adverse cardiac event had a high plaque burden by IVUS, but were mild by baseline angiography (mean DS 32%).

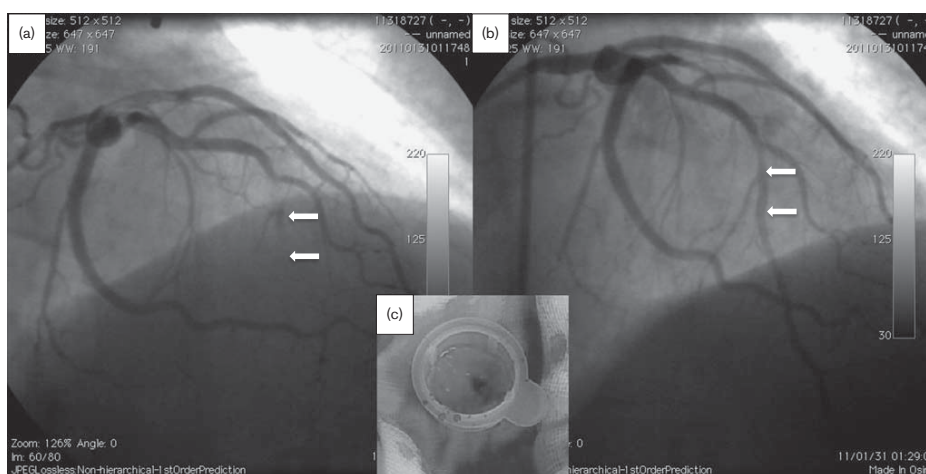
The prognostic value of nonobstructive CAD has also been reinforced recently from large cardiac CT registries [15] and meta-analysis [16].

In the large international multicenter Cardiac CT registry (CONFIRM Registry), all-cause mortality was significantly higher for patients with nonobstructive CAD compared with patients without coronary atherosclerosis. One notable finding in this registry is the superimposed survival curves of nonobstructive and one-vessel obstructive CAD, reinforcing the prognostic impact of non-obstructive coronary lesions [15].

Patients with nonobstructive culprit lesions in our study were younger and had a lower prevalence of multivessel CAD and a lower prevalence of vascular disease in other vascular territories. These findings suggest that these patients had the acute coronary event at an earlier stage of the atherosclerotic disease. Patients with nonobstructive lesions are not expected to have symptoms or to develop ischemia in noninvasive stress tests, and this could explain why it is difficult to identify patients at risk before the event and STEMI is still the first manifestation of CAD in many cases (as the case example in Fig. 3).

In the future, if we aim at preventing many of these events, the paradigm of risk stratification in primary

Fig. 3



Case example of a 51-year-old male patient, presenting with an anterior ST-elevation myocardial infarction as the first manifestation of coronary artery disease referred for urgent coronary angiography for a primary percutaneous coronary intervention. Single-vessel coronary disease with a nonobstructive (<50%) mid-left anterior descending (LAD) residual lesion after thrombus aspiration. The arrow points to the culprit location in the mid-LAD where the vessel was occluded (a) and the remaining residual angiographic stenosis of the culprit lesion after thrombus aspiration (b) and the detail of the aspirated thrombus (c).

prevention has to move from symptoms and demonstration of ischemia to the identification of atherosclerosis at an earlier stage.

Limitations

This was a single-center registry and the cohort included only patients with STEMI in whom thrombus aspiration was performed. Patients with smaller thrombus burden or with diffusely diseased and calcified vessels were less likely to have undergone thrombus aspiration. By not including these patients, we could have overestimated the relative contribution of thrombus versus plaque burden in patients with STEMI. However, with this study design, evaluating the degree of the culprit stenosis only after thrombus aspiration could have also led to some overestimation of the severity of stenosis, because it is unlikely that thrombus aspiration can remove all thrombi. Therefore, residual thrombus could have led to overestimation of the degree of residual stenosis, and some of the patients with an obstructive residual stenosis after thrombus aspiration could have been in fact patients with culprit lesions with less degree of stenosis.

IVUS was not performed, and therefore, it was not possible in the present study to evaluate the real plaque burden of the culprit lesions leading to STEMI.

Conclusion

In this population, a significant proportion of patients with STEMI had nonobstructive residual stenosis after thrombus aspiration. These patients were younger, had a lower prevalence of vascular disease in other vascular territories, and less multivessel disease, suggesting an earlier stage of atherosclerosis.

Acknowledgements

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Little WC, Downes TR, Applegate RJ. The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography. *Clin Cardiol* 1991; **14**:868-874.
- 2 Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; **92**:657-671.
- 3 Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; **111**:3481-3488.
- 4 Moise A, Lesperance J, Theroux P, Tayemans Y, Goulet C, Bourassa MG. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease. Analysis of 313 nonoperated patients. *Am J Cardiol* 1984; **54**:1176-1181.
- 5 Little WC, Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; **78**: 1157-1166.

- 6 Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; **69**:729–732.
- 7 Trabulo M, Silva JA, Mesquita A, Palos JL, Seabra-Gomes R. Predictive value of coronarography in the localization of arterial lesions responsible for future infarcts of the myocardium. *Rev Port Cardiol* 1996; **15**:11–16.
- 8 Llevadot J, Giugliano RP, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Murphy S, Gibson CM. Degree of residual stenosis in the culprit coronary artery after thrombolytic administration. *Am J Cardiol* 2000; **85**:1409–1413.
- 9 Frøbert O, van't Veer M, Aarnoudse W, Simonsen U, Koolen JJ, Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; **70**:958–965.
- 10 Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, Hamilos M, Sarno G, Melikian N, *et al.* Severity of coronary arterial stenosis responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; **103**:1183–1188.
- 11 Svilaas T, Vaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel, *et al.* Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; **358**:557–567.
- 12 Chevalier B, Gilard M, Lang I, Commeau P, Roosen J, Hanssen M, *et al.* Systematic primary aspiration in acute myocardial percutaneous intervention: a multicentre randomized controlled trial of the export aspiration catheter. *Eurointervention* 2008; **4**:222–228.
- 13 Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; **108**:1664–1672.
- 14 Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; **364**:226–235.
- 15 Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, *et al.* CONFIRM Investigators. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; **4**:463–472.
- 16 Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, *et al.* Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**:2426–2436.

ARTIGO 2/MANUSCRIPT 2:

European Heart Journal (2005) 26, 865–872
doi:10.1093/eurheartj/ehi187



Clinical research

TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS

Pedro de Araújo Gonçalves*, Jorge Ferreira, Carlos Aguiar, and Ricardo Seabra-Gomes

¹ Cardiology Department, Santa Cruz Hospital, Av. Prof. Dr. Reinaldo dos Santos, 2790-134, Carnaxide, Portugal

Received 21 November 2004; revised 24 January 2005; accepted 27 January 2005; online publish-ahead-of-print 11 March 2005

See page 851 for the editorial comment on this article (doi:10.1093/eurheartj/ehi214)

KEYWORDS

TIMI risk score;
PURSUIT risk score;
GRACE risk score;
Coronary disease;
Myocardial infarction;
Unstable angina;
Prognosis;
Risk stratification

Aims Regarding prognosis, patients with a non-ST elevation acute coronary syndrome (ACS) are a very heterogeneous population, with varying risks of early and long-term adverse events. Early risk stratification at admission seems to be essential for a tailored therapeutic strategy. We sought to compare the prognostic value of three ACS risk scores (RSs) and their ability to predict benefit from myocardial revascularization performed during initial hospitalization.

Methods and results We studied 460 consecutive patients admitted to our coronary care unit with an ACS [age: 63 ± 11 years, 21.5% female, 55% with myocardial infarction (MI)]. For each patient, the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable agina: Receptor Suppression Using Integrilin (PURSUIT), and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) RSs were calculated using specific variables collected at admission. Their prognostic value was evaluated by the combined endpoint of death or MI at 1 year. The best cut-off value for each RS, calculated with receiver operating characteristic curves, was used to assess the impact of myocardial revascularization on the combined incidence of death or MI. Death or MI at 1 year was 15.4% (32 deaths/49 MIs). The best predictive accuracy for death or MI at 1 year was obtained by the GRACE RS (AUC [area under the curve: 0.715; confidence interval (CI): 0.672–0.756]) but the performance of the PURSUIT RS (AUC: 0.630; CI: 0.584–0.674), and TIMI RS (AUC: 0.585; CI: 0.539–0.631) was also good. We found a statistically significant interaction between the risk stratified by the best cut-off value for the GRACE and PURSUIT RSs and myocardial revascularization, with a better prognosis for the high-risk patients. The high-risk patients represented 36.7, 28.7, and 57.8% of the population, for the GRACE, PURSUIT, and TIMI RSs, respectively.

Conclusion The RSs studied demonstrated a good predictive accuracy for death or MI at 1 year and enabled the identification of high-risk subsets of patients who will benefit most from myocardial revascularization performed during initial hospital stay.

* Corresponding author. Tel: +35 196 686 6455; fax: +35 121 424 1388.
E-mail address: paraujogoncalves@yahoo.co.uk

Introduction

Patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) are a heterogeneous population with varying risks of death and recurrent cardiac events, in long-term as well as short-term follow-up.^{1,2} In these patients, early risk stratification plays a central role, as the benefit of newer and more aggressive and costly treatment strategies seems to be proportional to the risk of adverse clinical events.³⁻⁵ Different scores are now available based on initial clinical history, ECG, and laboratory tests that enable early risk stratification on admission. The thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)⁶ and platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (PURSUIT)⁷ scores were developed with the databases from large clinical trials of NSTEMI-ACS. The more recent Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score was developed from the registry,⁸ with a population of patients across the entire spectrum of ACS. All these scores were developed for short-term prognosis: events in-hospital for the GRACE risk score (RS), at 14 days for the TIMI RS, and at 30 days for the PURSUIT RS. Nevertheless, a significant proportion of adverse events in NSTEMI-ACS patients occur after the first 30 days, and it is not known whether these RS can also predict their occurrence. On the other hand, it has been demonstrated that an early invasive strategy has a prognostic benefit in the long term.⁹ Recently, the GRACE risk model has also been validated as a predictor of death or myocardial infarction (MI) 6 months following hospital presentation.¹⁰

The aim of this study was to compare the performance of these TIMI, PURSUIT, and GRACE scores in risk stratification of NSTEMI-ACS patients, both at 30 days and at 1 year, and to evaluate their ability to predict benefit from myocardial revascularization performed during initial hospitalization.

Methods

Study population

This was a retrospective study of consecutive patients admitted to a coronary care unit (CCU) with NSTEMI-ACS between March 1999 and July 2001. The inclusion criteria were a history of chest pain at rest or other symptoms suggestive of an ACS, with the most recent episode occurring within 24 h of admission. This could be associated with ST or T wave changes on the electrocardiogram suggestive of myocardial ischaemia or elevated levels of biomarkers of myocardial damage. The biomarkers used were cardiac troponin I (cTn I) and creatine kinase MB mass assay (CK-MB), with a threshold for positivity of 0.1 and 5 ng/mL, respectively (chemiluminescence assay—Access Immunoassay Analyser).

Risk scores

The three RSs—TIMI, PURSUIT, and GRACE—were calculated from the initial clinical history, electrocardiogram, and laboratory values collected on admission (Table 1). Although this was a retrospective study, these data were collected prospectively and

Table 1 Risk scores

PURSUIT (0-18)	Age, separate points for enrolment diagnosis	
	Decade [UA (MI)]	
	50	8 (11)
	60	9 (12)
	70	11 (13)
	80	12 (14)
	Sex	
	Male	1
	Female	0
	Worst CCS-class in previous 6 weeks	
No angina or CCS I/II	0	
CCS III/IV	2	
Signs of heart failure	2	
ST-depression on presenting ECG	1	
TIMI (0-7)	Age ≥65 years	1
	≥ 3 risk factors for CAD	1
	Use of ASA (last 7 days)	1
	Known CAD (stenosis ≥50%)	1
	> 1 episode rest angina in <24 h	1
	ST-segment deviation	1
	Elevated cardiac markers	1
GRACE (0-258)	Age (years)	
	<40	0
	40-49	18
	50-59	36
	60-69	55
	70-79	73
	≥80	91
	Heart rate (bpm)	
	<70	0
	70-89	7
	90-109	13
	110-149	23
	150-199	36
>200	46	
Systolic BP (mmHg)		
<80	63	
80-99	58	
100-119	47	
120-139	37	
140-159	26	
160-199	11	
>200	0	
Creatinine (mg/dL)		
0-0.39	2	
0.4-0.79	5	
0.8-1.19	8	
1.2-1.59	11	
1.6-1.99	14	
2-3.99	23	
>4	31	
Killip class		
Class I	0	
Class II	21	
Class III	43	
Class IV	64	
Cardiac arrest at admission	43	
Elevated cardiac markers	15	
ST-segment deviation	30	

recorded on a computer database of ACS patients admitted to our institution's CCU. Thus, no patient was excluded from the analyses performed in this study due to missing data. When calculating the TIMI RS in patients without a prior coronary angiogram, for the variable 'known coronary artery disease (stenosis $\geq 50\%$)' we attributed 1 point to a history of MI or coronary revascularization. This methodology is closer to real-world practice, and it has been validated by the authors of the TIMI RS.⁵

Regarding the TIMI and PURSUIT RSs the values are easily obtained. For the TIMI RS, as all seven variables have the same magnitude, the result for each patient is the simple arithmetic sum of the number of variables present.⁶ For the PURSUIT RS, the simple score for death and MI was used, instead of the more complex original score, and is obtained as the sum of the points given to each of the five predictive factors.⁷

For the more recently developed GRACE RS, although it was not published by the time this study was conducted, a program for PDAs (personal digital assistants) was available for download at the site of the GRACE project, and was used to calculate each patient score (GRACE ACS Risk Model 0.25, StatCoder.com) (available at <http://www.umassmed.edu/outcomes/gracel>).

Endpoint

All patients included were followed up for at least 1 year or until the occurrence of a major event. The study endpoint was the combination of all-cause mortality or non-fatal MI, according to the new ESC/ACC consensus definition.¹¹ This endpoint was analysed both at 30 days and at 1 year.

Statistical analysis

Continuous variables with a normal distribution were expressed as mean value and standard deviation. Normality was tested with the Shapiro-Wilks test. Discrete variables were expressed as frequencies and per cent values.

Statistical comparison of baseline characteristics and outcomes was performed using the χ^2 test with Yates correction or the Fisher exact test, when appropriate, for categorical variables, and the two-tailed Student's *t*-test for continuous variables.

For each of the three RSs, receiver operating characteristic (ROC) curves were used to relate the calculated scores to the rate of adverse clinical events, both at 30 days and at 1 year. This procedure was also applied to the endpoints and time of follow-up used in the original study of each RS. The area under the curve (AUC), or C-statistic, was used as a measure of the predictive accuracy of the RS. The relative performance of each test was evaluated with the 95% confidence interval (CI) for the difference between two AUCs. The goodness of fit of the RSs was evaluated by calculating the Hosmer-Lemeshow statistic.

The cut-off points identified with the ROC curves for each score were used to separate the studied population in low- and high-risk patients. The 1-year endpoint rate for the low- and high-risk patients in each score was calculated, comparing in each subgroup patients who underwent or did not undergo a revascularization procedure during initial hospital admission.

For each score, logistic analyses were performed to test for an interaction between the score and the effect of myocardial revascularization on the 1-year outcome.

Two-tailed tests of significance are reported. For all comparisons, a *P*-value of <0.05 was considered statistically significant. When appropriate, CIs were calculated, with a 95% confidence level.

Statistical analysis was performed with SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and MedCalc version 6.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Results

Baseline characteristics

A total of 460 patients were included in this study. The final diagnosis of the ACS was unstable angina in 209 patients (45.4%) and NSTEMI in the other 251 (54.6%). The baseline characteristics and in-hospital management are presented in *Table 2*.

Table 2 Baseline characteristics and in-hospital management

Age (years)	63.4 \pm 10.8
Sex (%)	
Male	78.5
Female	21.5
Risk factors (%)	
Diabetes mellitus	23.5
Hypercholesterolemia	60.9
Systemic hypertension	61.7
Smoking	21.3
Previous history (%)	
Myocardial infarction	45.7
Myocardial revascularization	47.8
PCI	31.5
CABG	22.2
Peripheral arterial disease	11.0
TIA/stroke	8
Previous medication (%)	
Platelet inhibitors	71.5
ASA	60.2
Beta-blockers	48.3
Calcium channel antagonists	43.8
ACE inhibitors/ARBs	39.2
Statins	29.9
On admission	
Heart rate (bpm)	75.7 \pm 17.5
Systolic BP (mmHg)	142.7 \pm 26.1
Diastolic BP (mmHg)	80.6 \pm 14.3
Signs of heart failure (%)	13.9
ST-segment depression ≥ 1 mm (%)	55.9
Tn I > 0.1 ng/mL (%)	31.5
CK-MB mass > 5 ng/mL (%)	29.1
LVEF $< 40\%$	12.3
Three vessels/left main CAD (%)	43.6
Pharmacological therapy (%)	
ASA	95.7
UFH/LMWH	78.9/41.7
GP IIb/IIIa inhibitors	38.7
Nitrates	91.1
Beta-blockers	86.3
Calcium channel blockers	15.2
ACE inhibitors	71.5
Statins	48.9
Revascularization (%)	
PCI	47.8
CABG	18.3

PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; TIA, transient ischemic attack; ASA, aspirin; ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers; BP, blood pressure; LVEF, left ventricular ejection fraction; CAD, coronary artery disease; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low-molecular-weight heparin; GP, glycoprotein.

By 30-day follow-up, 13 patients had died (2.8%) and 24 had had a non-fatal MI (5.2%). The 30-day endpoint rate was 7.2%.

At 1 year, there were 32 deaths (7%) and 49 patients had had an MI (10.7%), with a total 1-year endpoint rate of 15.4%.

The univariate predictors of the 30-day endpoint were age, signs of heart failure on admission, and baseline serum creatinine. Regarding the 1-year endpoint, the predictors were age, both as a continuous variable and with a cut-off of 65 years, previous history of hypertension, chronic angina CCS III or IV in the last 6 weeks, heart rate on admission, signs of heart failure on admission, ST-segment depression, and baseline serum creatinine (Table 3).

RSs: endpoint rates in the different risk groups

The mean value in this population was 13 (range: 1–19) for the PURSUIT RS, 4 (range: 1–7) for the TIMI RS, and 122 (range: 50–237) for the GRACE RS.

As shown in Figures 1–3, the distribution of the 30-day and 1-year endpoint rates in the different risk groups, for the three RS, demonstrated a consistent gradient of risk.

Predictive accuracy of the RSs

Both the PURSUIT and the GRACE scores showed a good discriminatory accuracy to predict death and recurrent MI as a combined endpoint at 30 days and at 1 year, as demonstrated by the C-statistic.

The discriminatory accuracy of the TIMI score was not as high, but this score had a good fit with both the 30-day and the 1-year endpoint, as demonstrated by a probability value of the Hosmer–Lemeshow χ^2 of 0.803 and 0.760, respectively.

For both the PURSUIT and the GRACE scores, regarding the 30-day endpoint, the probability value of the Hosmer–Lemeshow was adequate but not optimal. Nevertheless, for the 1-year endpoint, both scores had a good fit (Table 4).

The discriminatory accuracy of the three scores was also analysed to predict the standard endpoints in the original follow-up for which they were developed. The TIMI score had a C-statistic of 0.60 (95% CI: 0.56–0.65) for predicting death, MI or recurrent ischaemia with the need for urgent revascularization at 14 days. For the GRACE score, the C-statistic for predicting intra-hospital death was 0.76 (95% CI: 0.72–0.80). Regarding the PURSUIT score, the endpoints and the follow-up were the same in this study.

Table 3 Univariate predictors

	30 days			1 year		
	With events (n = 33)	Without events (n = 427)	P-value	With events (n = 71)	Without events (n = 389)	P-value
Age (years)	67.7 ± 12.1	63.0 ± 10.6	0.017	67.7 ± 10.9	62.6 ± 10.6	<0.001
≥ 65	22 (67)	204 (48)	0.056	49 (69)	177 (46)	<0.001
Male [n (%)]	28 (85)	333 (72)	0.481	60 (85)	301 (77)	0.235
Risk factors [n (%)]						
Diabetes mellitus	8 (24)	100 (23)	1.00	21 (30)	87 (22)	0.244
Hypercholesterolemia	22 (67)	258 (60)	0.60	42 (59)	238 (61)	0.850
Systemic hypertension	21 (64)	263 (62)	0.963	53 (75)	231 (59)	0.021
Smoking	7 (21)	91 (21)	1.00	13 (18)	85 (22)	0.608
≥ 3 risk factors	5 (15)	67 (16)	1.00	13 (18)	59 (15)	0.622
Previous history [n (%)]						
≥ 2 episodes rest angina <24 h	32 (97)	411 (96)	1.000	68 (96)	375 (94)	1.000
≥ 3 CCS angina last 6 weeks	23 (97)	325 (96)	0.537	46 (65)	302 (78)	0.030
Myocardial infarction	15 (45)	195 (46)	1.000	32 (45)	178 (46)	1.000
Revascularization	16 (48)	204 (48)	1.000	38 (54)	182 (47)	0.360
PCI	5 (15)	140 (33)	0.057	23 (32)	122 (31)	0.974
CABG	12 (36)	90 (21)	0.069	21 (30)	81 (21)	0.139
Known CAD	20 (61)	277 (65)	0.761	45 (63)	252 (65)	0.927
ASA in the last 7 days	17 (52)	260 (61)	0.381	38 (54)	239 (61)	0.262
On admission						
Systolic BP (mmHg)	140.5 ± 28.0	142.9 ± 25.9	0.601	143.7 ± 27.4	142.6 ± 25.8	0.739
Heart rate (bpm)	79.1 ± 20.6	75.5 ± 17.3	0.248	83.5 ± 21.9	74.3 ± 16.3	<0.001
Signs of heart failure [n (%)]	10 (30)	54 (13)	0.010	20 (28)	44 (11)	<0.001
ST depression ≥ 1 mm [n (%)]	22 (67)	235 (55)	0.265	48 (68)	209 (54)	0.265
Tn I > 0.1 ng/mL [n (%)]	12 (36)	133 (31)	0.669	26 (37)	119 (31)	0.669
Creatinine (mg/dL)	2.8 ± 1.9	1.2 ± 0.5	<0.001	2.2 ± 1.7	1.2 ± 0.5	<0.005

CCS, Canadian Cardiovascular Society; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; ASA, acetylsalicylic acid; BP, blood pressure.

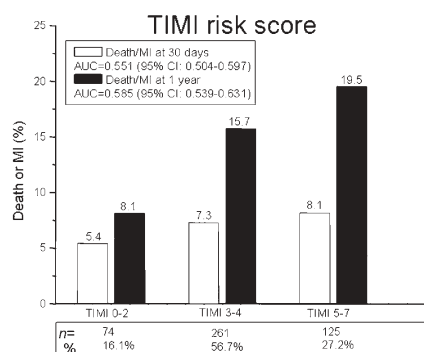


Figure 1 Distribution of the 30-day and 1-year endpoint rates in the different risk groups for the TIMI score.

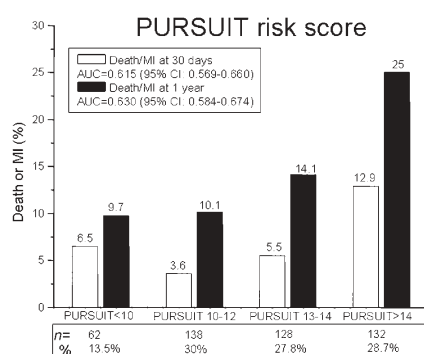


Figure 2 Distribution of the 30-day and 1-year endpoint rates in the different risk groups for the PURSUIT score.

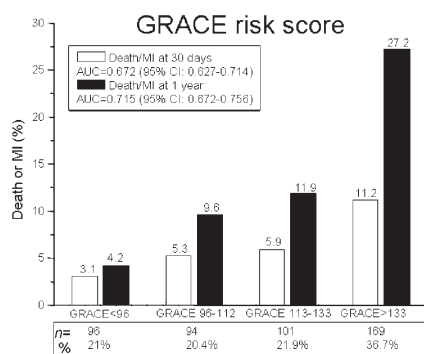


Figure 3 Distribution of the 30-day and 1-year endpoint rates in the different risk groups for the GRACE score.

There were no significant differences in the discriminatory accuracy of the three scores for the 30-day endpoint. However, for the 1-year endpoint, the discriminatory accuracy of the GRACE score was superior to that of the other two scores, this difference being statistically significant (Table 5).

Interaction between RSs and myocardial revascularization

There were no significant differences, in the study population, in the endpoint rate between patients who underwent and patients who did not undergo a revascularization procedure (either PCI or CABG). However, using the cut-off points for the three RSs identified with the ROC curves of the 1-year endpoint, there was an interaction between the admission score and the prognostic impact of myocardial revascularization performed during initial hospital stay (Figure 4). For the PURSUIT and GRACE scores, this interaction reached statistical significance.

It is worth noting that the proportion of patients who derived clear benefit from myocardial revascularization during initial hospital admission, in this model of multivariable analysis, was only 28.7% for the PURSUIT and 36.7% for the GRACE score.

Discussion

This single-centre study, based on a consecutive NSTEMI-ACS cohort, demonstrated the superiority of the GRACE RS, compared with the PURSUIT and TIMI RSs, in the estimation of 1-year prognosis. This study validates the 1-year prognostic value of the GRACE and PURSUIT RSs, as for the TIMI score, this has already been evaluated.¹²

Short-term prognosis

All three RSs were able to discriminate patients with and without events at 30 days, which is not surprising, as they were all developed for short-term prognosis.

As expected, the performance of the TIMI and GRACE scores was superior when the original follow-up time and composite endpoints used for their development were tested.

The univariate analysis identified age, as a continuous variable, heart failure at admission and baseline serum creatinine as significant predictors of prognosis. The first two variables are generally identified as prognostic markers.^{13,14} Serum creatinine has only recently been identified as a powerful risk variable,¹⁵ as it was not generally included in ACS databases in the past.

In the present study, traditional risk markers like ST-segment depression on admission ECG or elevated cardiac biomarkers^{14,16-18} did not reach statistical significance. This may be related to the more aggressive antithrombotic and early invasive management adopted for these high-risk patients in our institution. In contrast, studies that established the prognostic value of cardiac

Table 4 Predictive accuracy and goodness of fit of the risk scores

	30 days		1 year	
	C-statistic (95% CI)	P-value (Hosmer-Lemeshow χ^2)	C-statistic (95% CI)	P-value (Hosmer-Lemeshow χ^2)
PURSUIT	0.615 (0.569-0.660)	0.137	0.630 (0.584-0.674)	0.656
TIMI	0.551 (0.504-0.597)	0.803	0.585 (0.539-0.631)	0.760
GRACE	0.672 (0.627-0.714)	0.125	0.715 (0.672-0.756)	0.884

Table 5 Comparison of the predictive accuracy of the risk scores

	30 days		1 year	
	Δ (95% CI)	P-value	Δ (95% CI)	P-value
PURSUIT vs. TIMI	0.064 (-0.054 to 0.183)	0.288	0.044 (-0.043 to 0.131)	0.319
GRACE vs. PURSUIT	0.057 (-0.058 to 0.171)	0.332	0.086 (0.004 to 0.168)	0.04
GRACE vs. TIMI	0.121 (-0.002 to 0.243)	0.054	0.130 (0.040 to 0.220)	0.004

Δ , Difference between the two AUCs.

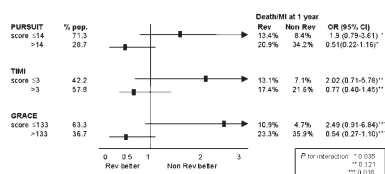


Figure 4 Interaction between the admission score and the prognostic impact of myocardial revascularization performed during initial hospital stay.

biomarkers used peak instead of baseline level, analysed for our admission RSs study.

The relative performance of the different RSs can be explained by their respective composition. Only the GRACE score, which presented the best discriminatory accuracy (AUC = 0.672 for 30 days), included all three identified prognostic variables.

The performance of the PURSUIT score, whose composition does not include serum creatinine, was somewhat inferior (AUC = 0.615). Nevertheless, its discriminatory accuracy might have been overestimated by the fact that the same follow-up time and composite endpoint—death and MI at 30 days—were used for its original development and in the present study. This apparent benefit was not observed for the other two scores.

The TIMI score presented the lowest discriminatory accuracy. Of all the risk markers identified in our univariate analysis, this score only includes age, and as a categorical variable. This is a reductive approach to the continuous prognostic value observed in the entire spectrum of age. The same is not observed in the GRACE and PURSUIT scores. Because of the low incidence of signs of heart failure on admission in the population of the TIMI

11B trial used for the development of the TIMI score, this variable was not included in the model, unlike in the other two scores. This is an important limitation, especially because the occurrence of heart failure is much more frequent in the real world than in the selected patients from clinical trials, and its prognostic value is well established.^{7,19,20}

Long-term prognosis

For the 1-year prognosis, the best performance was achieved by the GRACE score, but all three RSs presented higher discriminatory accuracies than observed for the short term. These results and the relative performance of each RS can be explained by their composition and the univariate analysis for 1-year follow-up, which identified seven variables with prognostic impact. Besides the three variables already described for the short term, a past history of hypertension, recent onset of severe angina, heart rate at admission, and ST-segment depression on admission ECG were also identified as significant prognostic markers. The long-term prognostic value of these characteristics has been described in previous studies,^{14,19} except for recent onset of severe angina and baseline serum creatinine. Although these specific variables have not been evaluated, their long-term prognostic value is established for a past history of coronary artery disease as well as for previous renal failure.^{7,21}

The number of those seven variables included in each RS is 5 for GRACE, 4 for PURSUIT and only 2 for the TIMI RS. The composition of the TIMI RS is clearly different from the other two scores. The main difference between the GRACE and PURSUIT scores is based on the inclusion of renal function in the former, which represents a significant advantage, as renal failure is an

important independent predictor of poor long-term prognosis.^{21,22} Another advantage of the GRACE score is derived from the real-world population of this clinical registry, in contrast to the more selected population of PURSUIT.

Interaction with the benefit of myocardial revascularization

We found a statistically significant interaction between the risk of death or MI at 1 year, stratified by the best cut-off value for the GRACE and PURSUIT scores, and the benefit of myocardial revascularization. For the TIMI score this interaction was not statistically significant.

The proportion of patients stratified as high risk by the best cut-off value was higher in the TIMI score (two-third vs. one-third for the other two scores), demonstrating a poorer ability to discriminate between scores 5–7 and 3–4.

Our results also demonstrated that the long-term benefit of myocardial revascularization performed during initial hospital admission was only clearly observed in high-risk patients, who accounted for about one-third of the study population. These results are in agreement with those of the FRISC II and TACTICS-TIMI 18 studies, which established the benefit of an early invasive strategy, but only for high-risk patients.^{3,16} In the former study, high risk was defined by the combined occurrence of elevated troponin T and ST-segment depression on admission ECG, and this accounted for 33.9% of the studied population. In TACTICS-TIMI 18, the benefit of an early invasive strategy on top of tirofiban was observed for patients with a TIMI RS of at least 3 or an elevated troponin level, corresponding to 75 and 59% of the study population, respectively.

Applicability

The ideal score for risk stratification on admission for a NSTEMI-ACS should have a good balance between complexity and utility. Scores that include continuous variables such as age, heart rate, and serum creatinine are more powerful, but also more complex to calculate. However, PDA applications may significantly simplify these complex calculations such that, at the present time, the complexity of a score is essentially determined by factors related to data collection, rather than the methodology involved in the calculations. In regard to this aspect, the GRACE score is more advantageous as all its variables are objective data.

Limitations

This is a small single-centre retrospective study and the analysis of the interaction between the RSs and the effect of myocardial revascularization on outcome was based on nonrandomized data.

Conclusions

The use of RSs developed from databases of clinical trials (PURSUIT and TIMI) or registries (GRACE) in the risk stratification of patients with NSTEMI-ACS revealed a fair to good discriminatory accuracy in predicting major adverse cardiac events at both 30 days and 1 year.

The GRACE RS was the best for predicting the risk of death or MI at 1 year after admission.

There was a significant interaction between the benefit of myocardial revascularization performed during initial hospitalization and the extent of risk evaluated by the GRACE and PURSUIT scores.

References

1. Van Domburg RT, Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ *et al.* Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
2. Cohen M, Antman EM, Murphy SA *et al.* Mode and timing of treatment failure (recurrent ischemic events) after hospital admission for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:63–69.
3. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
4. Antman EM, Cohen M, McCabe C *et al.* Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002;23:308–314.
5. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM *et al.* An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223–229.
6. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000;284:835–842.
7. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW *et al.* for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
8. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH *et al.* for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
9. FRAGmin and Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708–715.
10. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH *et al.* for the GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
11. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
12. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ *et al.* Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation* 2002;106:2309–2314.
13. Lindahl B, Venge P, Wallentin L *et al.* Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651–1657.
14. Kaul P, Fu Y, Chang WC *et al.* for the PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.

15. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K *et al.* Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980.
16. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G *et al.* The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002;143:760-767.
17. Nyman I, Areskog M, Areskog NH *et al.* Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993;234:293-301.
18. Lindahl B, Venge P, Wallentin L *et al.* Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-1657.
19. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC *et al.* Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
20. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB *et al.* Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;21:1750-1758.
21. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
22. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K *et al.* Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980.

Editorial do ARTIGO 2/Editorial of MANUSCRIPT 2:

European Heart Journal (2005) 26, 851–852
doi:10.1093/eurheartj/ehi214



Editorial

Value of community-derived risk models for stratifying patients with non-ST elevation acute coronary syndromes

Cheuk-Kit Wong¹ and Harvey D. White^{2*}

¹Dunedin School of Medicine, Dunedin, New Zealand

²Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92189, Auckland 1030, New Zealand

Online publish-ahead-of-print 21 March 2005

This editorial refers to 'TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS'¹ by P. de Araújo Gonçalves *et al.*, on page 865

In their paper, de Araújo Gonçalves *et al.*¹ from Portugal compared three risk-stratification algorithms—the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) score,² the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) score,³ and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score⁴ in predicting 1-year outcome in 460 consecutive patients aged 63.4 ± 10.8 presenting with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS). Predictive accuracy of each risk score was fair to good for death or myocardial infarction (MI) at 1-year, which occurred in 15.4% of patients (including 32 deaths and 49 MIs) with the C index ranging from 0.585 [95% confidence interval (CI) 0.539–0.631] with the TIMI score, to 0.630 (95% CI 0.584–0.674) with the PURSUIT score, and 0.715 (95% CI 0.672–0.756) with the GRACE score.

Of interest in this paper is the fact that the GRACE score algorithm (a score based on a community registry) performed better than the score algorithms derived for 30-day outcomes from trials (the TIMI and PURSUIT scores). *Table 1* of their paper summarizes the algorithms for the calculation of these three scores. The fact that the investigators used a computer programme available from the GRACE project website to calculate the GRACE score is worthy of note.

Why should the GRACE risk score perform slightly better than the TIMI and PURSUIT risk scores? One

explanation is that the clinical trial populations from TIMI and PURSUIT were selected on the basis of restricted entry criteria, whereas the registry data from GRACE are much more likely to reflect real-life practice.^{4,5} In the TIMI trial, exclusions included planned revascularization within 24 h. It is likely that unstable patients and patients with heart failure were not recruited into TIMI-11 because of their possible need for early intervention. Also, the trial excluded patients who were thought to have a high bleeding risk from enoxaparin treatment, and this would include the many patients who had significant renal dysfunction. In the PURSUIT trial, exclusions included renal failure.

The GRACE registry is based on 94 hospitals of different sizes and with a wide range of interventional and non-interventional centres from 14 countries in Europe, North America, South America, Australia, and New Zealand. Only the GRACE score algorithm gives any weighting to renal function. Impaired renal function is commonly seen in daily practice with most patients >75 years having some renal impairment, and patients with renal impairment have high event rates. In the de Araújo Gonçalves *et al.*¹ study, those who suffered death and MI had higher creatinine levels than those who did not (2.8 ± 1.9 vs. 1.2 ± 0.5 mg/dL for 30-day events, $P < 0.001$ and 2.2 ± 1.7 vs. 1.2 ± 0.5 mg/dL for 1-year events, $P < 0.005$).

There are other major differences between the three score algorithms. The notable absence of a heart failure variable in the TIMI score is a likely consequence of the lower number of patients with heart failure in the TIMI-11 trial,⁶ and the dichotomous age cut-off may at least partly explain the slightly lower performance of the TIMI score for prognostication. Although risk prediction from the TIMI risk score could be improved by adding more factors, this would be at the expense of simplicity.

* Corresponding author. Tel: +64 9 630 992; fax: +64 9 630 9915.
E-mail address: harveyw@adhb.govt.nz
† doi:10.1093/eurheartj/ehi187

The inherent difference in case collection between registries and trials deserves further attention. In the GRACE registry,⁷ two methods were used to identify patients—the so-called warm pursuit and cold pursuit. With the latter approach, cases were identified retrospectively after discharge or death of patients on the basis of the International Classification of Disease codes and, even with the warm pursuit, the patients may be identified some time after presentation. Thus, there may be some missing data fields when compared with prospective data collection in clinical trials, and differences in the collection of data may explain why different parameters are retained in the different algorithms. The TIMI risk score includes coronary risk factors, documented CAD, and the use of aspirin, which are not in the PURSUIT or GRACE scores.

Risk scores are clearly important for informing the patient and family about prognosis and may also be useful to target therapies. de Araújo Gonçalves *et al.*¹ found that higher risk patients as defined by the PURSUIT and GRACE scores benefited more from revascularization. This observational finding is very interesting as revascularization is often performed in low-risk patients and not in high-risk patients, who are more likely to benefit. For example, in the recent CRUSADE registry from the United States, lower risk patients (such as younger patients and those without heart failure) were more likely to undergo early revascularization.⁸ In this registry, 44.8% of patients underwent cardiac catheterization within 48 h of presentation with NSTEMI. Predictors of 'early invasive management' included cardiologist care, young age, lack of prior or current heart failure, lack of renal insufficiency, no ischaemic ECG changes, no positive cardiac markers, white race, and male gender. In addition, patients treated with the invasive strategy were also more likely to receive other therapies recommended by ACC/AHA guidelines, and they had a lower risk of in-hospital mortality after adjusting for other risk factors (2.5 vs. 3.7%; $P < 0.001$).

In the TACTICS-TIMI-22 trial⁹ where revascularization was randomized, revascularizations decreased the composite of death MI, and this benefit was seen only in patients with a TIMI risk score >3 . The TIMI risk score has also been found to stratify those who may benefit more from glycoprotein IIb/IIIa inhibition with tirofiban in the PRISM-PLUS study and from enoxaparin in the TIMI IIb and ESSENCE trials.^{2,10} It is, however, important to recognize that these risk scores are relevant to predict prognosis when the patients receive the standard of care provided by the participating centres and/or specified by the trials.

Dynamic risk assessment with serial assessments can identify changing risk in patients with NSTEMI-ACS who may need more intensive therapies. For example, serial N-terminal pro-BNP levels over the first 48–72 h have

recently been found to help stratify patients.¹¹ Those with a rapidly falling BNP levels within 48–72 h after medical therapy had improved outcome, and the reverse was seen in those with rising BNP levels.

There is not much information available as to how often risk assessment is actually performed in daily clinical practice. The TIMI risk tool is the commonest used risk assessment tool. It is widely available on a palm pilot and has high user friendliness, with seven easily obtained clinical variables. Clearly, risk models will need to be defined further, perhaps with a multibiomarker approach and the addition of novel markers such as myeloperoxidase and monocyte chemoattractant protein-1. Dynamic risk assessment will also be important, but as in other areas of medicine, the major challenge is for clinicians to use the tools currently available.

References

1. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C *et al.* TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872. First published on March 11, 2005, doi:10.1093/eurheartj/ehi187.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
3. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW *et al.* Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
4. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH *et al.* A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
5. Yan AT, Jong P, Yan RT *et al.* Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2004;148:1020–1027.
6. Ohman EM, Granger CB, Harrington RA *et al.* Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes [commentary]. *JAMA* 2000;284:876–878.
7. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190–199.
8. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED *et al.* Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA* 2004;292:2096–2104.
9. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
10. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM *et al.* An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes: application of the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-Plus. *Eur Heart J* 2002;23:223–229.
11. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206–3212.

Capítulo 3.

Angio TC cardíaca – indicações clínicas

RESUMO:

Neste capítulo é feita uma revisão das actuais indicações clínicas da angio TC cardíaca, da sua acuidade diagnóstica e respectiva correlação com a coronariografia invasiva.

O capítulo é acompanhado de um artigo de revisão sobre este tema (**artigo 3**) e de vários artigos que ilustram a utilidade desta técnica noutros contextos clínicos frequentes (pontagens coronárias - **artigo 4**; miocardiopatia hipertrófica - **artigo 6**; aneurisma da aorta torácica - **artigo 9**) e em casos clínicos mais raros (divertículo do ventrículo esquerdo - **artigo 5**; origem anómala das coronárias - **artigos 7 e 8**).

Foi ainda incluído neste capítulo um artigo original sobre a rentabilidade diagnóstica de diferentes estratégias de referência para coronariografia invasiva (**artigo 10**), a propósito do qual se faz uma discussão acerca do posicionamento desta técnica no algoritmo de avaliação da doença coronária.

ABSTRACT:

In this chapter, the present clinical indications for cardiac CT are reviewed, as well as its diagnostic accuracy and correlation with invasive coronary angiography.

A review manuscript on this subject (**manuscript 3**) is included, as well as several manuscripts that illustrate the use of cardiac CT in frequent clinical settings (bypass grafts, **manuscript 4**; hypertrophic cardiomyopathy, **manuscript 6**; thoracic aortic aneurism, **manuscript 9**) or more unusual clinical cases (left ventricular diverticulum, **manuscript 5**; anomalous origin of coronary arteries, **manuscripts 7 and 8**).

A manuscript on the diagnostic yield of different referral strategies for invasive coronary angiography is also included (**manuscript 10**), and in line with this subject, a discussion on the role of cardiac CT in the coronary artery disease evaluation algorithm is provided.

ARTIGO 3/ MANUSCRIPT 3:

ANGIO TC CARDÍACA: O FIM DA CORONARIOGRAFIA INVASIVA COMO MODALIDADE DIAGNÓSTICA?

P. Araújo Gonçalves, H. Marques.

Rev Port Cardiol. 2009, 28 (7-8): 825-842.

ARTIGO 4/ MANUSCRIPT 4:

AVALIAÇÃO DE PONTAGENS CORONÁRIAS POR ANGIOTC DE 64 CORTES DE DUPLA AMPOLA.

R. Dourado, P. Araújo Gonçalves, H. Marques, A. Gaspar, F. Machado, J. Roquette.

Rev Port Cardiol. 2008, 27 (7-8): 995-998.

ARTIGO 5/ MANUSCRIPT 5:

DIVERTÍCULO DO VENTRÍCULO ESQUERDO: UM ACHADO POR ANGIO TC CARDÍACA

R. Dourado, P. Araújo Gonçalves, H. Marques, A. Gaspar, F. Machado, J. Roquette.

Rev Port Cardiol. 2009, 28 (3): 341-344.

ARTIGO 6/ MANUSCRIPT 6:

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA - DOIS PADRÕES ATÍPICOS DIAGNOSTICADOS POR ANGIO TC CARDÍACA.

P. Sousa, P. Araújo Gonçalves, M. Trábulo, H. Marques, N. Marto, J. Brito, F. Machado, J. Roquette.

Rev Port Cardiol. 2009, 28 (7-8): 867-875.

ARTIGO 7/ MANUSCRIPT 7:

ANOMALOUS ORIGIN OF THE RIGHT CORONARY ARTERY FROM THE PULMONARY ARTERY.

Sousa C, Gonçalves P, Ribeiro I.

Cardiol Young. 2011 Aug;21(4):454-5.

ARTIGO 8/ MANUSCRIPT 8:

ORIGEM ANÓMALA DA CORONÁRIA ESQUERDA: VARIANTE INTERARTERIAL MALIGNA COM EVOLUÇÃO CLÍNICA BENIGNA.

M.S. Carvalho, P. Araújo Gonçalves, H. Marques, P. Jeronimo Sousa, R. Calé, D. Ferreira, A. Aleixo, M. Mota Carmo, F. P. Machado, J. Roquette.

Rev Port Cardiol. 2012; 31:455-8.

ARTIGO 9/ MANUSCRIPT 9:

MARFAN SYNDROME WITH ASCENDING AORTIC ANEURISM – VALUE OF CARDIAC COMPUTED TOMOGRAPHY.

P. Jerónimo Sousa, P. Araújo Gonçalves, S. Boshoff, H. Marques, M. S. Carvalho, J. Moradas Ferreira, J. P. Neves, M. Mendes

Rev Port Cardiol 2013; 32 (1): 59-62.

ARTIGO 10/ MANUSCRIPT 10:

DIAGNOSTIC YIELD OF CURRENT REFERRAL STRATEGIES FOR ELECTIVE CORONARY ANGIOGRAPHY IN SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE – AN ANALYSIS OF THE ACROSS REGISTRY.

M. B. Santos, A. Ferreira, P. Araújo Gonçalves, L. Raposo, R. Teles, M. Almeida, M. Mendes

Rev Port Cardiol. 2013 Jun 6. pii: S0870-2551(13)00100-5. doi: 10.1016/j.repc.2012.11.008. [Epub ahead of print]

SUMÁRIO DO CAPÍTULO 3:

3.1 INTRODUÇÃO

3.2 ACUIDADE DIAGNÓSTICA E CORRELAÇÃO COM A CORONARIOGRAFIA INVASIVA

3.3 ANGIO TC CARDÍACA NO ALGORITMO DE AVALIAÇÃO NA SUSPEITA DE DOENÇA CORONÁRIA

3.4 BIBLIOGRAFIA

3.5 ARTIGOS 3 a 10

3.1 INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos no campo da tomografia computadorizada tornaram possível a realização de uma coronariografia não invasiva, sendo esta a principal aplicação clínica da angio TC cardíaca e à qual deve a vulgar designação de “TAC das coronárias”. Esta permite excluir a presença de DC obstrutiva, sendo habitualmente empregue em doentes com probabilidade pré-teste não elevada, explorando o seu elevado valor preditivo negativo. Mais recentemente, a angio TC cardíaca tem vindo a ser empregue na avaliação da DC noutros contextos, como é o caso da avaliação de eventual DC em doentes propostos para cirurgia valvular e/ou da aorta, na avaliação etiológica da miocardiopatia dilatada, na avaliação do doente com dor torácica no serviço de urgência e na suspeita de origem anómala das artérias coronárias.

Por outro lado, a angio TC cardíaca tem igualmente sido considerada uma modalidade de eleição para avaliação extracoronária, como é o caso da avaliação prévia de doentes para ablação de fibrilhação auricular e procedimentos da implantação percutânea de válvula aórtica.

Este capítulo é acompanhado de um artigo de revisão (1) acerca das indicações clínicas da angio TC cardíaca, de vários artigos de casos clínicos que ilustram algumas destas indicações clínicas (2, 3) bem como o contributo desta técnica em contextos clínicos menos frequentes (4-7). Neste capítulo está ainda incluído um artigo que ilustra o actual processo de avaliação de doentes com suspeita de DC referenciados para cateterismo cardíaco (8), tema desenvolvido na **secção 3.3**.

Como complemento a estes artigos, e dado o crescimento exponencial da evidencia científica nesta área, faz-se de seguida uma breve revisão da acuidade diagnóstica da angio TC e correlação com a coronariografia invasiva (aspectos também desenvolvidos num capítulo de um livro de texto internacional de imagem cardiovascular que acompanha o **capítulo 9** da Tese).

3.2 ACUIDADE DIAGNÓSTICA E CORRELAÇÃO COM A CORONARIOGRAFIA INVASIVA

A acuidade diagnóstica da angio TC cardíaca foi avaliada por comparação com a coronariografia invasiva, considerada técnica “*gold-standard*” para avaliação da DC. Os estudos iniciais foram realizados com aparelhos de 4 (9-12) e de 16 cortes (13-17), com os quais já foi possível documentar alguma robustez da técnica. No entanto, com esses aparelhos de primeira e segunda geração, havia importantes limitações relacionadas com a elevada duração da aquisição e consequentemente uma necessidade de um elevado tempo de apneia e uma maior dose de contraste (aspectos revistos no **capítulo 5**). Por outro lado, era frequente a presença de artefactos impossibilitando a análise de uma importante percentagem de segmentos da árvore coronária. Numa meta-análise envolvendo 27 estudos realizados com aparelhos de pelo menos 16 cortes com comparação sistemática com a coronariografia por cateterismo cardíaco, a angio TC cardíaca teve uma elevada sensibilidade na análise por doente (96%), mas uma especificidade

mais modesta (74%), levando a um valor preditivo positivo de apenas 68% (18). Nesta meta-análise houve um predomínio de estudos realizados com aparelhos de 16 cortes e numa subanálise foi possível documentar valores superiores de sensibilidade e especificidade no conjunto dos estudos realizados com aparelhos de 64 cortes. O desenvolvimento dos aparelhos de 64 cortes acompanhou-se de significativas melhorias na qualidade dos exames, levando à rápida difusão destes exames na prática clínica diária, sendo actualmente considerados como o requisito mínimo recomendado para a realização de uma angio TC cardíaca (19, 20). Numa meta-análise mais recente incluindo apenas estudos com aparelhos de 64 cortes a sensibilidade na análise por doente foi de 99%, com uma especificidade de 89%, um valor preditivo positivo de 93% e um valor preditivo negativo de 100% (21).

No entanto, a angio TC cardíaca pode ter uma baixa especificidade quando é avaliada em contextos clínicos de maior probabilidade de doença. No estudo prospectivo multicêntrico ACCURACY (*Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography*) que avaliou doentes estáveis com suspeita de DC referenciados para coronariografia invasiva, embora a sensibilidade e o valor preditor negativos tenham sido elevados (95 e 99% respectivamente), a especificidade e o valor preditivo positivo foram mais baixos (83% e 64%) (22). Este estudo ilustra bem a não negligenciável taxa de falsos positivos que pode ocorrer numa população não seleccionada de doentes, uma vez que não foram excluídos da análise os doentes com elevado score de cálcio, índice de massa corporal ou frequência cardíaca, factores que reconhecidamente prejudicam a qualidade dos exames. Num outro estudo multicêntrico que avaliou o desempenho diagnóstico da angio TC cardíaca em doentes com suspeita de DC referenciados para coronariografia (incluindo doentes com dor torácica aguda), a especificidade foi de apenas 64% e o valor preditor positivo foi de 86% (23). Neste estudo, os segmentos com baixa qualidade de imagem resultantes de artefactos de movimento ou marcada calcificação, não foram excluídos, sendo considerados como positivos e a prevalência de DC obstrutiva (68%) foi acima do habitual para uma população avaliada por angio TC cardíaca, factores que podem explicar a sua mais baixa especificidade neste estudo.

Assim, pela análise dos vários trabalhos publicados, torna-se claro que a angio TC cardíaca é uma modalidade diagnóstica com uma elevada sensibilidade e valor preditor negativo o que a torna particularmente útil para excluir a presença de DC obstrutiva. Assim, esta técnica tem sido frequentemente usada como alternativa à coronariografia invasiva, quando a probabilidade de DC não é elevada.

A sua mais baixa especificidade e consequentes falsos positivos deve ser tida em consideração, nomeadamente na avaliação de doentes com marcada calcificação ou com insuficiente qualidade de imagem, uma vez que a angio TC neste cenários pode sobrestimar o grau de estenose.

A evolução recente em vários aspectos técnicos da angio TC incorporadas nos aparelhos de última geração, nomeadamente da resolução temporal, espacial e de cobertura craneo-caudal, tem vindo a contribuir para uma melhoria progressiva da qualidade dos exames, bem como a

uma significativa redução na dose de contraste e de radiação (ver *capítulo 5*), aspectos que certamente irão contribuir para a adopção em larga escala da angio TC como modalidade diagnóstica de rotina na avaliação da suspeita de DC.

3.3 ANGIO TC CARDÍACA NO ALGORITMO DE AVALIAÇÃO NA SUSPEITA DE DOENÇA CORONÁRIA

Dado a sua elevada sensibilidade e valor preditor negativo, a angio TC cardíaca é uma técnica de elevada acuidade na exclusão da presença de DC obstrutiva. Neste contexto, tem sido essencialmente empregue para obviar a necessidade de coronariografia, em doentes cuja probabilidade de DC obstrutiva não é elevada. Esta probabilidade pode ser estimada pelo uso de scores que permitem objectivar essa probabilidade partindo de dados demográficos e clínicos (aspecto melhor desenvolvido no *capítulo 6*).

Numa fase inicial, o seu uso estava recomendado essencialmente em doentes com exames de isquémia inconclusivos ou duvidosos e em doentes que não podiam realizar prova de esforço, por limitação funcional ou por apresentarem electrocardiogramas ininterpretáveis (24, 25).

Mais recentemente, num documento de consenso acerca dos critérios de apropriação para o uso da angio TC cardíaca, endossado por varias sociedades científicas norte-americanas e publicado em 2010 (20), foi alargado o número de indicações clínicas para o qual a angio TC é considerada apropriada, actualizando as anteriores recomendações publicadas em 2006 (24). Assim, mesmo em doentes que não apresentam limitação à realização da prova de esforço e com electrocardiogramas interpretáveis, a angio TC foi considerada apropriada como exame para avaliar a presença de DC quando a probabilidade pré-teste é intermédia. Nas mesmas recomendações, foi considerado apropriado o uso da angio TC cardíaca no contexto de exames de isquémia prévios equívocos, quando existe discordância entre o teste de imagem e a prova de esforço, na presença de prova de esforço negativa mas sintomas persistentes e mesmo na presença de teste de imagem negativo, se sintomas de novo ou com agravamento recente. Mais recentemente, nas guidelines da NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) para avaliação da dor torácica, a angio TC cardíaca foi recomendada como exame de primeira linha e não apenas após a realização de prova de esforço e/ou teste de imagem (26). Nestas recomendações, a escolha do exame deve ser feita em função da probabilidade de DC, estando indicada a angio TC cardíaca na baixa probabilidade (inferior a 30%), os testes de isquémia de imagem na probabilidade intermédia (30-60%) e a coronariografia por cateterismo cardíaco quando a probabilidade de doença é elevada (>60%). Ainda de acordo com as recomendações da NICE, a angio TC deverá ser precedida da avaliação do grau de calcificação coronária (score de cálcio), não se avançando para administração de contraste se este for zero (muito pouco

provável existir DC significativa na origem das queixas) ou superior a 400 (por compromisso da qualidade do exame com este nível de calcificação).

Num trabalho recentemente publicado pelo nosso grupo, foi avaliada a rentabilidade diagnóstica de diferentes estratégias de referenciação para coronariografia electiva por suspeita de DC (8). Numa população de 1892 doentes sem DC conhecida submetidos a coronariografia invasiva, 43% não tinha DC obstrutiva, apesar de a grande maioria ter sido referenciada com base num teste não invasivo positivo (em 82% dos casos). A angio TC cardíaca foi empregue apenas numa minoria dos doentes, mas nestes a rentabilidade da referenciação para coronariografia invasiva, avaliada pela percentagem de doença obstrutiva documentada, foi superior (81 vs 51%) ao dos exames não invasivos baseados na detecção de isquémia (prova de esforço, ecocardiograma de sobrecarga e cintigrafia de perfusão miocárdica).

A baixa rentabilidade da coronariografia invasiva com base no actual esquema de referenciação baseado essencialmente em exames de isquémia foi também ilustrada numa análise do registo multicêntrico *CathPCI* do NCDR (*National Cardiovascular Data Registry*) recentemente publicada e que envolveu quase 400.000 doentes (27). Neste registo que reflecte a prática clínica norte-americana, a taxa de DC obstrutiva identificada na coronariografia invasiva foi de apenas 38%, apesar de a grande maioria (84%) ter sido referenciada em face do resultado de um exame não invasivo. Algumas críticas foram feitas a este trabalho, porque nem sempre esse exame que motivou a referenciação para coronariografia foi um exame de isquémia uma vez que em alguns casos a referenciação foi baseada no resultado de um electrocardiograma simples o que pode ter justificado o valor preditivo modesto da positividade de um teste não invasivo prévio (OR ajustado de 1,28).

Assim, a elevada taxa de coronariografias por cateterismo cardíaco realizadas com objectivo puramente diagnóstico continua a ser bastante alto, deixando em aberto a adopção futura de modalidades alternativas de diagnóstico como é o caso da coronariografia por angio TC cardíaca que poderá obviar em muitos casos a realização do procedimento invasivo.

3.4 BIBLIOGRAFIA

1. Gonçalves Pde A, Marques H. Cardiac CT: the end of invasive coronary angiography as a diagnostic procedure? *Rev Port Cardiol.* 2009 Jul-Aug;28(7-8):825-42.
2. Dourado R, Gonçalves PA, Marques H, Gaspar A, Machado FP, Roquette J. Assessment of coronary artery bypass grafts by 64-slice computed tomographic angiography. *Rev Port Cardiol.* 2008 Jul-Aug;27(7-8):995-8.
3. Sousa PJ, Araujo Gonçalves P, Boshoff S, Marques H, Carvalho S, Moradas Ferreira J, et al. Marfan syndrome with ascending aortic aneurysm: value of cardiac computed tomography. *Rev Port Cardiol.* 2013 Jan;32(1):59-62.
4. Dourado R, Gonçalves PA, Marques H, Gaspar A, Machado FP, Roquette J. Left ventricular diverticulum: a finding by cardiac CT angiography. *Rev Port Cardiol.* 2009 Mar;28(3):341-4.
5. Sousa PJ, Gonçalves PA, Trabulo M, Marques H, Marto N, Brito J, et al. Hypertrophic cardiomyopathy--two atypical forms diagnosed by cardiac CT. *Rev Port Cardiol.* 2009 Jul-Aug;28(7-8):867-75.
6. Sousa C, Gonçalves P, Ribeiro I. Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery. *Cardiol Young.* 2011 Aug;21(4):454-5.
7. Carvalho MS, Gonçalves Pde A, Marques H, de Sousa PJ, Cale R, Dores H, et al. [Anomalous origin of left coronary artery: a malignant interarterial variant with a benign clinical course]. *Rev Port Cardiol.* 2012 Jun;31(6):455-8.
8. Borges Santos M FA, de Araújo Gonçalves P, Raposo L, Campante Teles R, Almeida M, Mendes M. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease----An analysis of the ACROSS registry. *Rev Port Cardiol.* 2013.
9. Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, et al. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. *Circulation.* 2000 Dec 5;102(23):2823-8.
10. Becker CR, Knez A, Leber A, Hong C, Treede H, Wildhirt S, et al. [Initial experiences with multi-slice detector spiral CT in diagnosis of arteriosclerosis of coronary vessels]. *Radiologe.* 2000 Feb;40(2):118-22.
11. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography. *Lancet.* 2001 Feb 24;357(9256):599-603.
12. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):564-71.
13. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation.* 2003 Feb 11;107(5):664-6.
14. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, Feyer A, Beck T, Brueckner A, et al. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Sep 15;44(6):1230-7.

15. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, Saia F, Lemos PA, McFadden EP, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12):2265-70.
16. Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, Ferencik M, Jang IK, Diaz LJ, et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient-versus segment-based analysis. *Circulation.* 2004 Oct 26;110(17):2638-43.
17. Carmo MM, Ferreira T, Quininha J, Ferreira J. Non-invasive coronary artery evaluation with multidetector computed tomography. *Rev Port Cardiol.* 2005 May;24(5):667-79.
18. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Nov 7;48(9):1896-910.
19. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009 May-Jun;3(3):190-204.
20. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 23;56(22):1864-94.
21. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2008 Nov;94(11):1386-93.
22. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 18;52(21):1724-32.
23. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 16;52(25):2135-44.
24. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a

report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Oct 3;48(7):1475-97.

25. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Feb;29(4):531-56.

26. NICE clinical guideline 95. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin.; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95>.

27. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):886-95.

3.5 ARTIGO 3/ MANUSCRIPT 3:

ARTIGOS DE REVISÃO

Angio TC cardíaca: o fim da coronariografia invasiva como modalidade diagnóstica? [67]

PEDRO DE ARAÚJO GONÇALVES, HUGO MARQUES

Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (7-8): 825-842

RESUMO

Nos últimos anos temos assistido a uma rápida evolução na tecnologia de Tomografia computadorizada (TC) multicortes, com uma melhoria crescente da resolução temporal e espacial, fazendo desta uma robusta modalidade na avaliação das artérias coronárias. Apesar da coronariografia invasiva ser ainda considerada o exame de referência para diagnóstico de doença coronária, existem várias indicações para as quais a coronariografia por AngioTC cardíaca poderá vir a ser considerada o exame de primeira linha em detrimento da coronariografia por cateterismo cardíaco. Dado o seu elevado valor preditor negativo, esta técnica revela-se particularmente útil para excluir a presença de estenoses coronárias significativas, evitando assim procedimentos diagnósticos invasivos desnecessários, nomeadamente em doentes com probabilidade intermédia e exames de isquémia e/ou queixas inconclusivas ou na avaliação coronária que antecede a cirurgia valvular ou da aorta.

A angioTC cardíaca não se esgota na coronariografia não invasiva, e a avaliação cardíaca extra-coronária, nomeadamente da função ventricular esquerda, bem como a avaliação de achados extra-cardíacos contribuem para a rentabilidade deste exame.

Palavras-Chave

Angio TC cardíaca; Cateterismo cardíaco; Doença coronária; Diagnóstico.

ABSTRACT

Cardiac CT: the end of invasive coronary angiography as a diagnostic procedure?

In recent years, multislice computed tomographic (CT) technology has progressed rapidly, with significant improvements in spatial and temporal resolution, and has become a powerful technique for coronary artery evaluation. Although invasive angiography is still considered the gold standard for the diagnosis of coronary artery disease, there are several indications for which coronary CT angiography (CTA) may become the first-line exam, instead of invasive catheter-based coronary angiography. Because of its high negative predictive value, CTA is very useful to rule out significant coronary stenosis, thus avoiding unnecessary invasive diagnostic procedures, particularly in patients with intermediate probability and inconclusive stress tests and/or symptoms, or in routine coronary evaluation of patients scheduled for valvular or aortic surgery.

CTA is not limited to non-invasive coronary angiography; it can make important additional diagnostic contributions in both extra-coronary cardiac evaluation, such as left ventricular function, and assessment of extracardiac findings.

Key words

Cardiac CT; Cardiac catheterization; Coronary artery disease; Diagnosis.

825

Recebido para publicação: Janeiro de 2009 • Aceite para publicação: Março de 2009
Received for publication: January 2009 • Accepted for publication: March 2009

INTRODUÇÃO

A coronariografia invasiva por cateterismo cardíaco tem sido considerada a modalidade de eleição para identificar a presença de doença coronária. Para além de confirmar a sua presença e caracterizar a anatomia coronária e a gravidade e distribuição das lesões, a sua maior vantagem reside na possibilidade de se realizar, quando indicada, revascularização miocárdica por angioplastia. No entanto, numa elevada percentagem dos casos, apenas é realizada a coronariografia diagnóstica, não sendo o doente subsequentemente submetido a angioplastia. Existem várias justificações para esta discrepância entre o número de coronariografias diagnósticas e o número de angioplastias: em primeiro lugar, em alguns casos não se confirmam as suspeitas dos exames não invasivos e na coronariografia não se documenta a presença de estenoses significativas; em segundo lugar, uma percentagem significativa é constituída por doentes com patologia valvular ou da aorta torácica com indicação cirúrgica, nos quais está indicada a realização de uma coronariografia na avaliação de rotina pré-operatória; em terceiro lugar, em alguns casos, após a coronariografia opta-se por outra modalidade terapêutica, nomeadamente optimização da terapêutica médica ou cirurgia de revascularização. Nas estatísticas mais recentemente publicadas da Sociedade Europeia de Cardiologia, a proporção média de procedimentos de intervenção para coronariografias foi de 33% ou seja, cerca de 2 em cada 3 das coronariografias invasivas não motivaram um procedimento de intervenção⁽¹⁾. Apesar de se tratar actualmente de um procedimento bastante seguro, trata-se de um exame invasivo e assim tem um risco de complicações que, apesar de pouco frequentes, ocorrem por vezes em procedimentos puramente diagnósticos.

Com a evolução recente na tecnologia de tomografia computadorizada multicortes, tornou-se possível a realização de uma coronariografia de uma forma não invasiva. A elevada acuidade diagnóstica demonstrada nos estudos comparativos com coronariografia invasiva, justificam que, para algumas indicações, a angiografia por tomografia computadorizada (AngioTC) cardíaca seja considerada uma modalidade diagnóstica alternativa à coronariografia por cateterismo

INTRODUCTION

Invasive catheter-based coronary angiography is considered the first-line technique for detection of coronary artery disease (CAD). Besides confirming the presence of CAD and characterizing coronary anatomy and the severity and distribution of lesions, its main advantage is that it affords the possibility, when indicated, of performing myocardial revascularization by angioplasty. However, in a large percentage of cases, the procedure is merely diagnostic and the patient does not undergo angioplasty. There are various reasons for the discrepancy between the number of diagnostic exams and the number of angioplasties. Firstly, in some cases the suspicions aroused by non-invasive exams are not confirmed and coronary angiography does not detect significant stenosis; secondly, a significant proportion of patients have valvular or thoracic aortic disease with indication for surgery, coronary angiography being used in these patients for routine pre-operative evaluation; and thirdly, a different therapeutic approach may be chosen following coronary angiography, for example optimization of medical therapy or revascularization surgery. According to the latest statistics published by the European Society of Cardiology (ESC), the mean percentage of interventions during coronary angiography was 33%; in other words two out of three invasive angiograms do not result in an intervention⁽¹⁾. Although the procedure is now very safe, it is an invasive exam and as such carries a risk of complications that, while uncommon, do sometimes occur during purely diagnostic procedures.

With the recent development of multislice computed tomographic technology, non-invasive coronary angiography is now feasible. Its high diagnostic accuracy demonstrated in comparative studies with invasive coronary angiography means that for certain indications cardiac CT angiography (CTA) is considered an alternative diagnostic modality to catheter-based coronary angiography⁽²⁻⁴⁾.

The various indications for which cardiac CTA may replace catheter-based coronary angiography as the first-line exam are reviewed below.

cardíaco⁽²⁻⁴⁾.

De seguida, revêem-se varias indicações para as quais a coronariografia por AngioTC cardíaca poderá vir a ser considerada o exame de primeira linha em detrimento da coronariografia por cateterismo cardíaco.

EXCLUIR A PRESENÇA DE ESTENOSES CORONÁRIAS SIGNIFICATIVAS EM DOENTES COM PROBABILIDADE INTERMÉDIA DE DOENÇA CORONÁRIA

Vários trabalhos publicados na literatura documentam o elevado valor preditor negativo da angioTC cardíaca, que apresenta uma consistente baixa taxa de falsos negativos quando comparada com a técnica de referência - a coronariografia por cateterismo cardíaco. Num trabalho de revisão recentemente publicado pelo grupo de estudos da Sociedade Europeia de Cardiologia, reunindo os trabalhos publicados com os aparelhos de última geração (64 cortes e 64 cortes de dupla ampola), envolvendo mais de 800 doentes, com comparação sistemática com a angiografia convencional, a sensibilidade foi de 89%, a especificidade com 96% e o valor preditor negativo foi de 98%⁽²⁾. Assim, a consistente baixa taxa de falsos negativos torna este exame muito atractivo para a exclusão da presença de doença coronária em doentes com probabilidade intermédia de doença coronária e esta é de facto a indicação mais importante e mais frequente para a realização de uma angioTC cardíaca. Num trabalho recentemente publicado por Meijboom et al⁽⁵⁾, a acuidade diagnóstica da angioTC cardíaca foi avaliada de acordo com a probabilidade pré-teste de doença coronária, tendo os autores concluído que esta é mais útil nos doentes com probabilidade baixa/intermédia, onde se pode excluir com elevado grau de certeza a presença de doença coronária significativa e evitar assim a coronariografia invasiva. Os doentes que mais se enquadram dentro desta indicação são os que tem exames de documentação de isquémia inconclusivos ou quando apesar de positivos, a probabilidade de acordo com a avaliação clínica (idade, sexo, queixas, perfil de risco) apontam para provavelmente se tratar de um falso positivo. A exclusão de estenoses coronárias com um exame com elevado valor preditor negativo como é o caso da angioTC cardíaca permite assim

EXCLUSION OF SIGNIFICANT CORONARY STENOSIS IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE PROBABILITY OF CORONARY ARTERY DISEASE

Various studies have demonstrated the high negative predictive value of cardiac CTA, which has a consistently lower rate of false negatives than the gold standard technique of invasive catheter-based coronary angiography. A review published by the ESC working group involving over 800 patients and systematically comparing state-of-the-art equipment (64-slice and 64-slice dual source systems) with conventional angiography reported 89% sensitivity, 96% specificity and 98% negative predictive value for the former⁽²⁾. The consistently low false-negative rate makes this exam particularly attractive for excluding the presence of coronary artery disease in patients with intermediate probability for CAD and this is in fact the most common indication for performing cardiac CTA. In a recent study by Meijboom et al.⁽⁵⁾, the diagnostic accuracy of cardiac CTA was assessed according to the pretest probability of CAD, the authors concluding that it was most useful in patients with low or intermediate probability, in whom it can exclude the presence of significant CAD with a high level of certainty and thus avoid invasive coronary angiography. The patients most likely to benefit from this indication are those with inconclusive ischemia testing or those with a positive test but in whom the probability based on clinical assessment (age, gender, symptoms and risk profile) suggests that it is probably a false positive. Using an exam with a high negative predictive value such as cardiac CTA to exclude coronary stenosis avoids unnecessary cardiac catheterization in such patients (*Figs. 1 and 2*).

CORONARY EVALUATION PRIOR TO CARDIAC SURGERY

Coronary angiography prior to surgery is indicated in a wide range of patients with valvular disease, to detect the presence of significant concomitant CAD. According to the latest ESC guidelines on the management of valvular heart disease, besides being indicated in patients with a history of CAD, suspected myocardial ischemia or left ventricular systolic dysfunction, coronary

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

evitar nestes doentes a realização desnecessária de cateterismo cardíaco (Fig. 1 e 2)

angiography is also recommended in those with only a single risk factor, or even none in the case of men aged over 40 or postmenopausal women⁽⁶⁾.

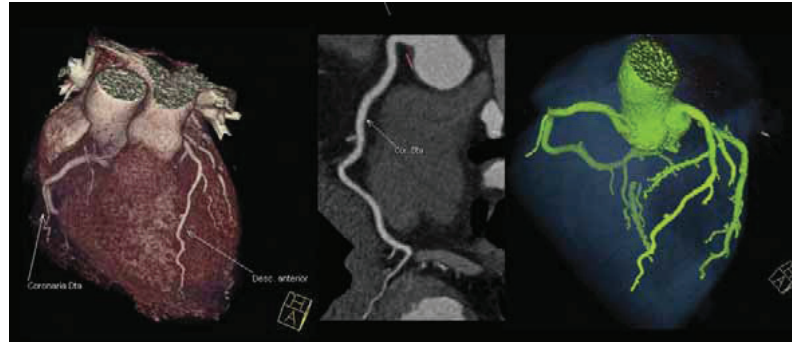


Figura 1. Reconstruções de volume (VRT), multiplanar (MPR) e coronariografia virtual, em exame com boa qualidade de imagem documentando artéria coronária direita sem placas significativas.

Figure 1. Volume-rendered reconstruction (VRT), multi-planar reconstruction (MPR) and virtual coronary angiography: good quality images showing right coronary artery without significant plaques.



Figura 2 Reconstruções de volume (VRT), multiplanar (MPR) e coronariografia virtual, em exame com boa qualidade de imagem documentando artéria descendente anterior sem placas significativas.

Figure 2 Volume-rendered reconstruction (VRT), multi-planar reconstruction (MPR) and virtual coronary angiography: good quality images showing left anterior descending artery without significant plaques.

AVALIAÇÃO CORONÁRIA PRÉ-CIRURGIA CARDÍACA

Na presença de doença valvular com indicação cirúrgica, está indicada a realização de coronariografia, para avaliar a presença concomitante de doença coronária significativa, sendo esta indicação bastante abrangente. De acordo com as últimas recomendações de manejo

It is common in such patients to find no significant CAD, and even when it is present, coronary angiography is merely diagnostic, surgical revascularization being performed at the same time as valve surgery. This means that patients are exposed to the risks inherent in an invasive exam for purely diagnostic purposes. While the risks are low, they are not negligible, particularly in patients under anticoagulant

das doenças valvulares da Sociedade Europeia de Cardiologia, para além de estar indicada em doentes com antecedentes de doença coronária, com suspeita de isquémia miocárdica ou com disfunção sistólica ventricular esquerda, a coronariografia está ainda indicada na presença de apenas um factor de risco e mesmo na ausência destes, caso se trate de um doente do sexo masculino com mais de 40 anos, ou de uma mulher pós menopausica⁽⁶⁾.

Nestes doentes, é frequente não se encontrar doença coronária significativa e mesmo nos casos em que existe doença coronária associada à doença valvular, apenas é realizada a coronariografia diagnóstica, sendo a revascularização feita cirurgicamente aquando da cirurgia valvular. Neste modo, os doentes são expostos aos riscos inerentes a um exame invasivo, para fins puramente diagnósticos. Estes riscos, apesar de baixos, não são desprezíveis, nomeadamente em doentes anticoagulados ou na presença de insuficiência aórtica, reconhecidos preditores de complicações hemorrágicas.

Num estudo que incluiu 70 doentes com indicação para cirurgia valvular⁽⁷⁾, foi avaliada a acuidade diagnóstica da angioTC cardíaca, em comparação com a coronariografia convencional. Neste trabalho, realizado com um aparelho de 64 cortes foram excluídos doentes com fibrilhação auricular e insuficiência renal e englobou vários tipos de valvulopatia, inclusive doentes com estenose aórtica. O desempenho diagnóstico da angioTC cardíaca foi excelente, com uma sensibilidade de 100%, especificidade de 92%, valor preditor positivo de 82% e valor preditor negativo de 100%. Dos 4 falsos positivos verificados, 3 foram em doentes cuja valvulopatia era estenose aórtica. Este constitui um subgrupo de doentes valvulares onde provavelmente esta técnica se depara ainda com algumas limitações, uma vez que se tratam habitualmente de doentes mais idosos, com maior probabilidade de doença coronária concomitante e com elevada prevalência de lesões coronárias calcificadas, cujo grau de estenose é habitualmente sobrevalorizado na angioTC. Num outro trabalho que incluiu apenas doentes com estenose aórtica, o valor médio de score de cálcio foi de 609±860 e foi identificado o limiar de 1000, valor a partir do qual a frequência de segmentos não interpretáveis era bastante elevada⁽⁸⁾.

Os doentes com fibrilhação auricular, frequen-

therapy and those with aortic regurgitation, which are recognized predictors of bleeding complications.

A study of 70 patients referred for cardiac valve surgery⁽⁷⁾ assessed the diagnostic accuracy of cardiac CTA compared to conventional coronary angiography. The study excluded patients with atrial fibrillation (AF) and renal failure, and covered various types of valve disease, including aortic stenosis. The diagnostic performance of cardiac CTA, using a 64-slice system, was excellent, with 100% sensitivity, 92% specificity, 82% positive predictive value and 100% negative predictive value. Three of the four false positives were in patients with aortic stenosis, and the technique probably still has certain limitations in this patient subgroup, since they are usually older and thus more likely to have concomitant CAD with a high prevalence of calcified lesions, in which the degree of stenosis is generally overestimated by CTA. In another study that included only patients with aortic stenosis, the mean calcium score was 609±860; a threshold of 1000 was identified, beyond which the proportion of non-interpretable segments was too high⁽⁸⁾.

Patients with AF, which is common in the context of mitral disease, are another subgroup in whom coronary CTA has lower diagnostic accuracy. This arises from the need to synchronize the images acquired with the ECG, which is particularly difficult in the presence of considerable RR variability. The better temporal resolution of the latest 64-slice dual source CT systems may overcome this limitation and initial studies have been promising^(9,10) (Fig. 3). Moreover, new 320-slice systems that provide sufficient craniocaudal coverage to acquire the entire heart in a single rotation, thus eliminating stair-step artifacts, also have great potential in these patients. For now, AF remains a significant obstacle to obtaining a good diagnostic quality CT coronary angiogram in most AF patients using standard 64-slice equipment.

Non-invasive coronary angiography is thus a good alternative for pre-operative evaluation of CAD in the context of valve disease. In fact, while not as yet a recommendation, the use of cardiac CTA by experienced centers is mentioned in the latest ESC guidelines on valvular heart disease as a way to exclude CAD in patients with low probability⁽⁶⁾.

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

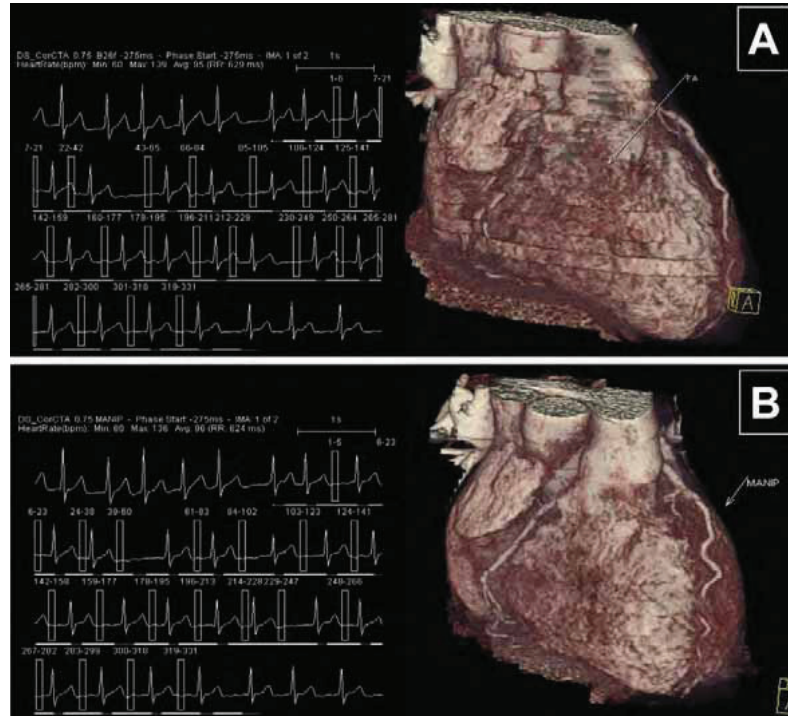


Figura 3 Reconstruções de volume (VRT) do mesmo doente em fibrilhação auricular com resposta ventricular média de 95bpm durante a aquisição, com grande variabilidade RR (60-133). A – reconstrução automática em -275 ms; B- reconstrução após edição manual do ECG.

Figure 3 Volume-rendered reconstruction (VRT) of the same patient in atrial fibrillation with mean ventricular rate of 95bpm and considerable RR variability (60-133). A: automatic reconstruction at -275 ms; B: reconstruction after manual editing of the ECG.

te no contexto de doença mitral, constituem um outro subgrupo em que a coronariografia por TC tem uma menor acuidade diagnóstica. Este facto resulta da necessidade de sincronizar com o ECG as imagens adquiridas, o que se torna particularmente difícil quando existe grande variabilidade RR. A elevada resolução temporal dos aparelhos de angioTC de última geração de 64 cortes de dupla ampola, poderá vir a ultrapassar esta limitação, sendo a experiência inicial bastante promissora^(9,10) (Fig. 3). Por outro lado, os novos aparelhos de 320 cortes, ao permitir uma cobertura crâneo-caudal suficiente para a aquisição cardíaca total numa só rotação,

ASSESSMENT OF PATIENTS WITH PREVIOUS MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Monitoring of patients with previous surgical or percutaneous myocardial revascularization is by clinical assessment and ischemia testing, and control coronary angiography is not routinely indicated. However, it can be scheduled during follow-up in certain cases, generally following complex interventions, such as angioplasty of the left main coronary artery, or in patients enrolled in clinical trials evaluating new stents. Assessment of stent patency is hindered by

eliminando assim os artefactos de escada, terão um elevado potencial de aplicação nestes doentes. De qualquer modo, a fibrilhação auricular é ainda uma importante limitação à realização de uma coronariografia por TC de boa qualidade diagnóstica, na grande maioria dos doentes, com os aparelhos *standard* de 64 cortes.

A realização da coronariografia não invasiva poderá ser assim uma boa alternativa para estudo pré-operatório de doença coronária no contexto de doença valvular. De facto, apesar de não constituir ainda uma recomendação, nas mais recentes *guidelines* de doenças valvulares da ESC, vem já referida a hipótese de, em doentes com baixa probabilidade, ser realizada a exclusão de doença coronária por angioTC cardíaca, em centros com experiência nesta técnica⁽⁶⁾.

artifacts arising from the alloys used in stents, as well as by stent diameter, because of CTA's limited spatial resolution compared to conventional angiography. However, most modern stents of a reasonable caliber (>3 mm) can be assessed. In a recent review by the ESC Working Group of the results of various studies comparing 64-slice and 64-slice dual source systems with conventional angiography, 88% of the 634 stents included in these studies were correctly assessed⁽⁶⁾. Thus, for cases in which control angiography is indicated during follow-up and particularly when there is a low likelihood of need for further percutaneous intervention, CTA may be a good alternative (*Fig. 4*).

In patients with previous coronary bypass surgery, the usefulness of cardiac CTA depends mainly on the clinical reason for the exam. If the objective is to assess bypass graft patency, CTA is highly accurate, not only because of its sensitivity but also due to its high specificity in

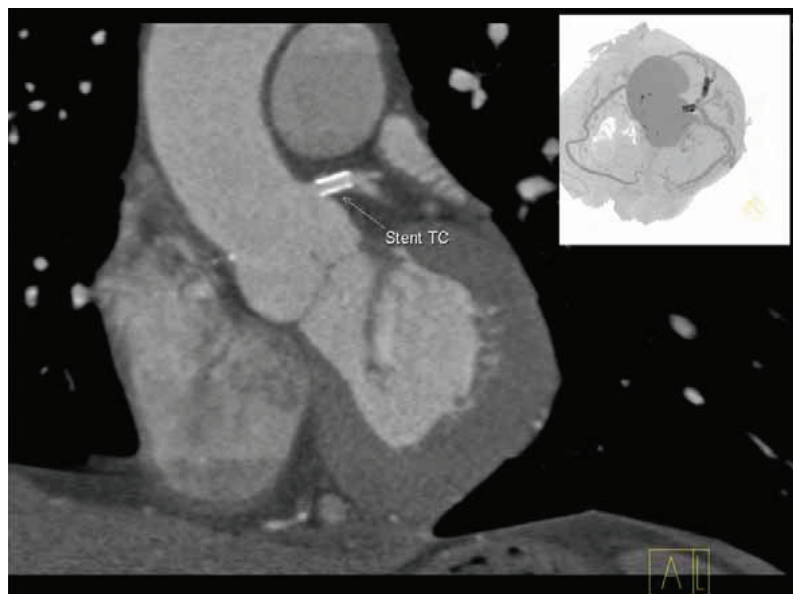


Figura 4 Reconstrução multiplanar (MPR) e coronariografia virtual, documentando ausência de restenose de um *stent* Xience 35x8mm no tronco comum.

Figure 4 Multi-planar reconstruction (MPR) and virtual coronary angiography showing absence of restenosis in a 35x80mm Xience stent in the left main coronary artery.

AValiação DE DOENTES COM ANTECEDENTES DE REVASCULARIZAÇÃO MIOcÁRDICA

O seguimento dos doentes com antecedentes de revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea é feito clinicamente e com exames de documentação de isquémia, não estando indicada a realização, por rotina, de uma nova coronariografia de controlo. No entanto, em determinados casos, fica planeada a realização de nova coronariografia no seguimento. Habitualmente tratam-se de casos de intervenções complexas, como é o caso da angioplastia do tronco comum ou então de doentes incluídos em ensaios clínicos para avaliação de novos *stents*. A avaliação da patência dos *stents* é prejudicada pelos artefactos resultantes das ligas metálicas dos *stents*. Esta depende não só do tipo de liga metálica, mas sobretudo do diâmetro do *stent*, dadas as limitações de resolução espacial desta técnica, em comparação com a angiografia convencional. De qualquer modo, a grande maioria dos *stents* de nova geração, desde que tenham um calibre razoável (>3mm), são passíveis de avaliação. Numa revisão recente do grupo de estudos da Sociedade Europeia de Cardiologia, englobando os resultados de vários trabalhos publicados com aparelhos de 64 cortes e 64 cortes de dupla ampola, com comparação sistemática com angiografia convencional, 88% dos 684 *stents* incluídos nestes estudos, foram correctamente avaliados⁽⁴⁾. Assim, para os casos em que esteja indicada uma nova coronariografia no seguimento e sobretudo quando se antecipa uma baixa probabilidade de nova intervenção percutânea, a coronariografia por TC poderá constituir uma boa alternativa. (Fig. 4)

No caso dos doentes com antecedentes de cirurgia coronária, a utilidade da angioTC cardíaca depende sobretudo da questão clínic. Se o objectivo for documentar a patência das pontagens, a acuidade da angioTC é elevada, não só pela habitual sensibilidade, mas também por uma elevada especificidade, dado tratar-se de vasos de maior calibre, com menor movimento e cujas lesões habitualmente não são calcificadas (Fig. 5). No caso das pontagens arteriais, apesar da presença de artefactos resultantes dos *clips* metálicos (Fig. 6), a sua avaliação é igualmente possível na grande maioria dos casos e é ainda possível avaliar a sua relação com a parede

assessing large caliber vessels that are liable to move less and in which the lesions are generally not calcified (Fig. 5). Arterial grafts can also be assessed in most cases, despite the presence of surgical clip artifacts (Fig. 6), as can their relationship to the thoracic wall, which is useful information when repeat sternotomy is necessary. A recent study assessing 418 bypass grafts in 138 patients with a standard 64-slice system reported 97% specificity, with no significant differences between venous and arterial grafts⁽¹¹⁾.

However, assessment of native circulation in such patients is more difficult due to the presence of advanced coronary atherosclerosis, frequently with widespread disease, multiple calcified plaques and small caliber arteries, all significant limitations given the current spatial resolution of CTA, even using the latest systems⁽¹²⁾.

INDICATIONS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Exclusion of acute coronary syndrome (ACS) in patients in the emergency department is sometimes difficult, particularly when initial assessment detects no significant ECG abnormalities and biomarkers of myocardial damage are negative. Patients often remain under observation, serial assessments being performed until the likelihood of ACS is considered low. In cases of an apparently normal ECG and negative biomarkers, using CTA to exclude significant coronary disease would enable rapid risk stratification and earlier discharge. Conversely, it could also identify patients who do in fact have significant coronary disease despite being considered at low risk on the basis of conventional assessment by ECG and biomarkers. Initial studies have demonstrated the high diagnostic accuracy of CTA in this context^(13,14), as well as its cost-effectiveness, compared to stratification using standard algorithms⁽¹⁵⁾. A study following patients discharged early after exclusion of significant CAD by CTA reported no significant coronary events⁽¹⁶⁾. Further studies will help to validate the prognostic impact of this strategy.

Besides ACS, differential diagnosis of patients admitted to the emergency department with acute chest pain includes aortic dissection and pulmonary embolism. Protocols have been developed that enable assessment of these three



Figura 5 Reconstruções de volume (VRT) e multiplanar (MPR) documentando lesão significativa do segmento médio de uma safena para obtusa marginal; imagem correspondente da coronariografia invasiva.

Figure 5 Volume-rendered reconstruction (VRT) and multi-planar reconstruction (MPR) showing significant lesion of the mid segment of a saphenous vein to obtuse marginal graft. Corresponding image from invasive coronary angiography.

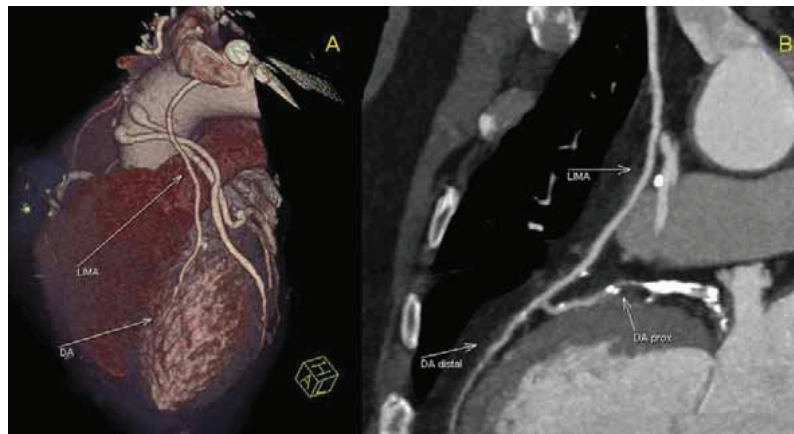


Figura 6 Reconstruções de volume (VRT) e multiplanar (MPR) documentando patência da pontagem de mamária interna esquerda para a descendente anterior, bem como doença significativa calcificada suboclusiva na descendente anterior a montante da anastomose.

Figure 6 Volume-rendered reconstruction (VRT) and multi-planar reconstruction (MPR) showing patent internal mammary to left anterior descending graft (LAD), as well as significant calcified subocclusive disease in the LAD upstream of the anastomosis.

torácica, informação útil nos casos em que é necessário nova esternotomia. De facto, num trabalho recentemente publicado que envolveu a avaliação de 418 pontagens em 138 doentes com um aparelho de 64 cortes convencional, a especificidade chegou aos 97% e não houve diferenças significativas entre pontagens venosas ou arteriais⁽¹¹⁾.

important pathologies in a single CT scan, known as “triple rule-out”^(17,18).

Finally, for some patients admitted to the emergency department with chest pain, the diagnosis is myocarditis or myopericarditis. Such cases often present repolarization abnormalities on the ECG and positive biomarkers of myocardial damage, so differential diagnosis must be made

No entanto, nestes doentes, a avaliação da circulação nativa torna-se mais difícil, dada a presença de aterosclerose coronária avançada, sendo frequente a presença de doença difusa, múltiplas placas calcificadas e artérias de pequeno calibre, limitações importantes perante a actual resolução espacial destes exames, mesmo com os aparelhos de última geração⁽¹²⁾.

INDICAÇÕES NO SERVIÇO DE URGÊNCIA

A avaliação de doentes no serviço de urgência para exclusão da hipótese de síndrome coronário agudo (SCA) é por vezes difícil, sobretudo nos casos em que na avaliação inicial não se detectam alterações significativas no ECG e os biomarcadores de lesão miocárdica são negativos. Estes doentes ficam por vezes em observação, fazendo avaliações seriadas até ser considerada baixa a probabilidade de se tratar de um SCA. Nestes casos em que o ECG é “inocente” e os biomarcadores negativos, a exclusão de doença coronária significativa por angio TC poderá permitir uma rápida estratificação de risco, conduzindo a uma alta precoce. Por outro lado poderá também identificar alguns doentes que com base na avaliação convencional com ECG e biomarcadores seriam considerados de baixo risco e que apresentam de facto doença coronária significativa. Alguns estudos iniciais documentaram a elevada acuidade diagnóstica da angioTC neste contexto^(13,14), bem como o custo-eficácia desta estratégia, quando comparada com a estratificação pelos algoritmos convencionais⁽¹⁵⁾. Num estudo em que foi feito o seguimento dos doentes a quem foi dada alta precoce, após exclusão de doença coronária significativa pela angio TC, foi documentada a ausência de eventos coronários significativos nesta população⁽¹⁶⁾. Mais trabalhos contribuirão certamente para validar o impacto prognóstico desta estratégia.

No diagnóstico diferencial do doente admitido no serviço de urgência com dor torácica aguda, para além dos síndromes coronários agudos fazem igualmente parte a dissecação da aorta e a embolia pulmonar. Foram já desenvolvidos protocolos que permitem avaliar estas 3 patologias importantes na mesma aquisição – protocolo *triple rule out*^(17,18).

Finalmente, alguns doentes admitidos no

with ACS, for which they are generally referred for invasive coronary angiography to exclude CAD. Since many of these patients – usually young individuals with no history of cardiovascular disease and a low risk profile – have a low probability of CAD, this situation would be a good indication for non-invasive angiography using CTA. Studies have yet to be performed to validate this strategy.

CARDIAC CT ANGIOGRAPHY BEYOND NON-INVASIVE CORONARY ANGIOGRAPHY: EXTRA-CORONARY CARDIAC EVALUATION AND ASSESSMENT OF EXTRACARDIAC FINDINGS

Another advantage of CTA compared to conventional coronary angiography is that it can provide extra-coronary cardiac information and assess extracardiac findings in the same exam, without the need to increase radiation or contrast doses. Although extra-coronary cardiac evaluation is not usually the reason for the exam and most patients will already have undergone echocardiography, findings may be identified that went undetected in previous exams, particularly in patients with poor acoustic windows⁽¹⁹⁻²¹⁾ (Fig. 7).

The technique also scans the thoracic segments included in cardiac acquisition, and extracardiac findings are common in the lung and mediastinal fields⁽²²⁾.

CARDIAC CT ANGIOGRAPHY BEYOND DOCUMENTING SIGNIFICANT STENOSIS: PLANNING REVASCULARIZATION STRATEGIES

Although exclusion of CAD is the main indication for cardiac CTA, when significant coronary stenosis is detected the information provided by this exam can be useful in planning revascularization strategies.

Recent studies have demonstrated the value of cardiac CTA to predict the outcome of recanalization of chronic occlusions^(23,24) and to assess distribution patterns of coronary bifurcation lesions^(25,26), which is useful in decisions regarding revascularization (Fig. 8).

Cardiac CTA can also characterize plaques,

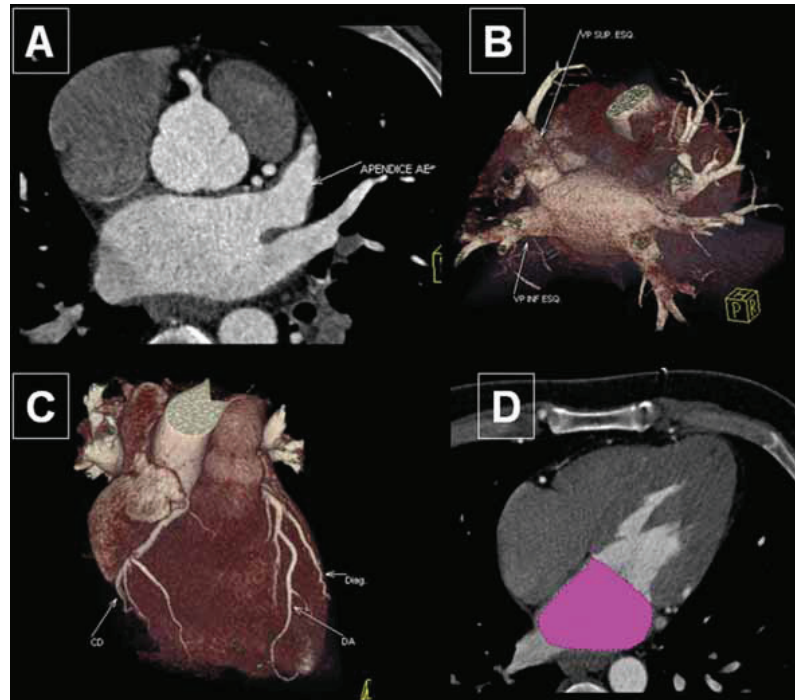


Figura 7. Reconstruções de volume (VRT) e multiplanares (MPR) num doente que realizou angioTC cardíaca para avaliação pré-ablação de fibrilhação auricular. Para além da exclusão de trombo no apêndice auricular esquerdo (A), avaliação do padrão de distribuição das veias pulmonares (B), avaliação coronária (C) e medição do volume da aurícula esquerda (D), foi ainda diagnosticada uma miocardiopatia hipertrófica apical.

Figure 7. Volume-rendered reconstruction (VRT) and multi-planar reconstruction (MPR) of a patient undergoing cardiac CT angiography for pre-ablation assessment of atrial fibrillation. As well as excluding thrombus in the atrial appendage (A), assessing the distribution of the pulmonary veins (B), coronary evaluation (C), and measurement of left atrial volume (D), apical hypertrophic cardiomyopathy was also diagnosed.

serviço de urgência por precordialgia, o diagnóstico é de miocardite ou miopericardite. Como é frequente estes casos se acompanharem de alterações da repolarização no ECG e de positividade dos biomarcadores de lesão miocárdica, torna-se necessário fazer o diagnóstico diferencial com síndrome coronária aguda, pelo que geralmente são propostos para a realização de coronariografia invasiva para exclusão de doença coronária. Como em muitos destes casos a probabilidade de doença coronária é baixa – tratam-se geralmente de indivíduos jovens, sem antecedentes cardiovasculares e com baixo perfil de risco - esta seria uma boa

particularmente the presence of calcification, which is also important for coronary interventions, since angioplasty of calcified coronary lesions is generally more difficult and sometimes requires special devices.

OTHER INDICATIONS

There are other clinical situations for which cardiac CT could be considered the first-line exam instead of conventional coronary angiography, one of which is suspected anomalous origin of the coronary arteries, a known cause of sudden

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

indicação para coronariografia não invasiva por angioTC. Aguardam-se ainda estudos que validem esta estratégia.

A ANGIO TC CARDÍACA PARA ALÉM DA CORONARIOGRAFIA NÃO INVASIVA: AVALIAÇÃO CARDÍACA EXTRA-CORONÁRIA E ACHADOS EXTRA-CARDÍACOS

Outra vantagem da angioTC em relação à coronariografia convencional reside na possibilidade de se obter no mesmo exame, informação cardíaca extra-coronária e avaliar achados extra-cardíacos, sem que para isso seja necessário aumentar a dose de radiação ou de contraste. No que diz respeito à avaliação cardíaca extra-coronária, embora este não seja habitualmente o motivo do exame e geralmente os doentes já tenham feito anteriormente um ecocardiograma, por vezes são documentados achados que passaram despercebidos nos exames anteriores, nomeadamente em doentes com deficiente janela acústica⁽¹⁹⁻²¹⁾, (Fig. 7)

Nestes exames é ainda feita uma leitura dos segmentos torácicos incluídos na aquisição cardíaca, sendo igualmente frequentes os achados extracardíacos nos campos pulmonares ou mediastínicos⁽²²⁾.

A ANGIO TC CARDÍACA PARA ALÉM DA DOCUMENTAÇÃO DE ESTENOSES SIGNIFICATIVAS: PLANEAMENTO DA ESTRATÉGIA DE REVASCULARIZAÇÃO

Embora a exclusão da presença de CAD seja a principal indicação para a realização de uma angioTC cardíaca, nos casos em que se identificam estenoses coronárias significativas a informação recolhida neste exame poderá ser útil no planeamento da estratégia de revascularização.

Trabalhos publicados recentemente demonstram a utilidade da angio-TC cardíaca para identificar preditores de sucesso de recanalização de oclusões crónicas^(23,24) e para avaliar padrões de distribuição das lesões coronárias em bifurcação^(25,26), informação útil para o planeamento da estratégia de revascularização (Fig. 8).

836

death in young athletes⁽²⁷⁾. Cardiac CTA can determine not only the origin but the trajectory of anatomical variants, identifying malignant forms that course between the aorta and the pulmonary artery, which are difficult to characterize with conventional coronary angiography (Fig. 9).

Another indication is in patients with dilated cardiomyopathy (DCM), in whom a coronary etiology must generally be excluded. In a study involving 61 patients with DCM of undetermined cause that compared the performance of cardiac CTA with invasive angiography for detection of CAD⁽²⁸⁾, sensitivity and specificity of CTA were 99% and 96.2% respectively, even with a 16-slice system. The study also assessed the safety of the two diagnostic modalities; no complications were observed with cardiac CTA, while the rate of complications in patients undergoing invasive angiography was 16%, 9.8% due to acute heart failure and 6.5% related to vascular access.

Besides excluding the presence of significant coronary disease in patients with DCM, cardiac CTA also accurately measures volumes and ejection fraction in the same scan, thus avoiding the need to increase contrast or radiation doses. Since acquisition is synchronized with the ECG, reconstructions at different phases of the cardiac cycle can be compared in order to select the best systolic and diastolic phases. This, together with the technique's excellent endocardial definition and the fact that the 17 segments can be represented in multiplane reconstructions, leads to highly accurate and reproducible determination of volumes and ejection fraction. Given the prognostic and therapeutic implications of ejection fraction in patients with left ventricular dysfunction⁽²⁹⁾, this capability is an important additional advantage of non-invasive angiography, and further enhances the value of cardiac CTA in such patients (Fig. 10).

LIMITATIONS OF CARDIAC CT ANGIOGRAPHY

The limitations of cardiac CTA are related to spatial and temporal resolution, the lack of functional information and radiation doses.

The spatial resolution of CTA is inferior to that of invasive coronary angiography, making assessment of small caliber distal segments more

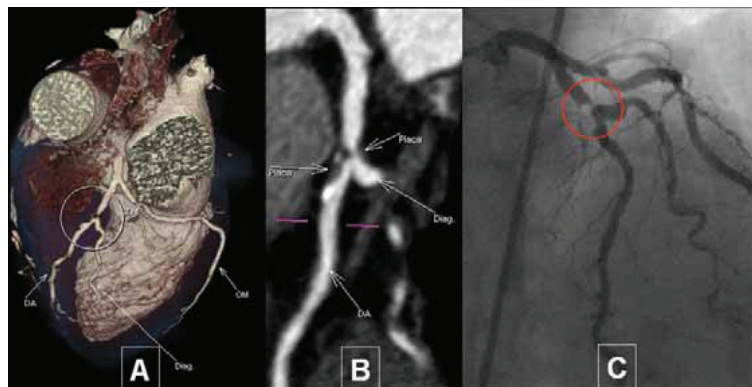


Figura 8 Reconstruções de volume (VRT) documentando estenose significativa na descendente anterior, em bifurcação com a 1ª diagonal (A). Na reconstrução multiplanar (MPR) é possível avaliar que se trata de placa predominantemente não calcificada e permite ainda apreciar o envolvimento do colateral pela placa (B), que não é perceptível na angiografia convencional (C).

Figure 8 Volume-rendered reconstruction (VRT) showing significant stenosis of the left anterior descending artery at the bifurcation with the first diagonal (A). In multi-planar reconstruction (MPR) it can be seen that this is a mainly non-calcified plaque, which also involves the collateral (B); this is not visible on conventional angiography (C).

A angio TC cardíaca permite ainda avaliar o tipo de placa, nomeadamente a presença de calcificação, informação igualmente importante para a intervenção coronária, uma vez que a angioplastia de estenoses coronárias calcificadas é habitualmente mais difícil, exigindo por vezes a utilização de dispositivos específicos.

OUTRAS INDICAÇÕES

Existem ainda outras indicações clínicas, para as quais a angioTC cardíaca poderá ser considerada o exame de primeira linha, em vez da coronariografia invasiva convencional. Um destes exemplos é a suspeita de origem anómala das artérias, reconhecida causa de morte súbita em jovens⁽²⁷⁾. A angioTC cardíaca permite delinear não só a origem mas sobretudo o trajecto das variantes anatómicas, permitindo assim identificar as variantes malignas, nas quais o trajecto se faz entre a aorta e a artéria pulmonar, aspectos difíceis de caracterizar na coronariografia convencional.

Outro exemplo é o dos doentes com Miocardiopatia Dilatada nos quais se tem habitualmen-

difficult, which is why most studies limit their analysis to segments of ≥ 1.5 mm. Evaluation of calcified lesions is also difficult, the degree of stenosis generally being overestimated by CTA. Special filters are usually employed in reconstructions aimed at assessing stent patency, and these should also be used in patients with calcified lesions to minimize the effect of blooming artifacts⁽⁶⁾.

Temporal resolution is also inferior to conventional angiography, which hinders assessment of patients with high heart rates or arrhythmias. However, this limitation has been overcome by the latest 64-slice dual source systems, which can assess patients with high heart rates and even those in atrial fibrillation^(9,10).

The lack of functional information is another limitation of the technique. The ability to provide data on the functional impact of plaques or stenosis as well as anatomical information would make cardiac CTA the most complete non-invasive method of assessing CAD. There are two lines of research in this area: one seeks to assess perfusion on the basis of myocardial density, which is linearly correlated with perfusion following administration of iodinated contrast; the

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

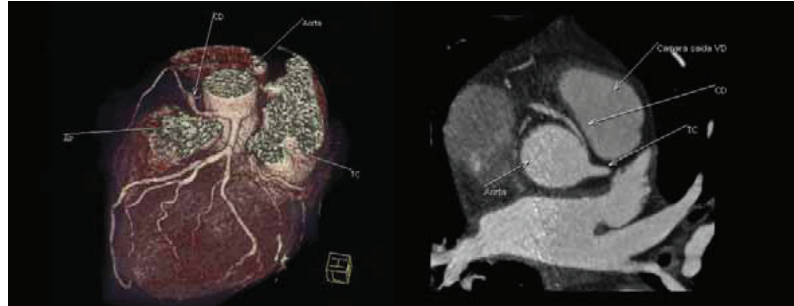


Figura 9 Reconstruções de volume (VRT) e multiplanar (MPR) documentando origem anómala da coronária direita no seio de valsalva esquerdo, com trajecto interarterial, tratando-se por isso de uma variante maligna.

Figure 9 Volume-rendered reconstruction (VRT) and multi-planar reconstruction (MPR) showing anomalous origin of the right coronary artery in the left sinus of Valsalva, which has an interarterial course, and is therefore a malignant variant.

te que excluir etiologia coronária. Num estudo que envolveu 61 doentes com miocardiopatia dilatada de etiologia indeterminada, foi avaliado o desempenho da angioTC cardíaca por comparação com a angiografia invasiva na detecção de doença coronária⁽²⁰⁾. Nesta série, a sensibilidade e a especificidade foram de 99% e 96,2%, respectivamente, e tendo os exames sido realizados com um aparelho de apenas 16 cortes. Neste trabalho foi ainda avaliada a segurança das duas modalidades diagnósticas, não se tendo verificado complicações relacionadas com a angioTC cardíaca. Nos doentes submetidos a angiografia invasiva a taxa de complicações chegou aos 16%, sendo 9,8% por insuficiência cardíaca aguda e 6,5% por complicações relacionadas com o acesso vascular.

Nos doentes com miocardiopatia dilatada, para além de ser possível excluir a presença de doença coronária significativa, a angioTC cardíaca permite ainda calcular correctamente os volumes e a fracção de ejeção, na mesma aquisição, não sendo assim necessário aumentar a dose de contraste ou de radiação. Como a aquisição é sincronizada com o ECG, é possível comparar as reconstruções nas várias fases do ciclo cardíaco, para selecção da melhor fase sistólica e diastólica. Este facto, associado a uma óptima definição endocárdica e à possibilidade de se ter a representação dos 17 segmentos nas reconstruções multiplanares, torna assim possível uma avaliação bastante correcta e reprodutível dos volumes e fracção de ejeção.

other exploits the ability of dual energy methods to quantify iodine concentration in tissue. Both methods are still at the initial development stage in a few centers and there are various obstacles to be overcome, particularly the need to avoid a significant increase in radiation dose and the ability to perform exams under pharmacological stress.

Finally, the radiation dose in cardiac CTA, around 11 mSv even in studies with ECG-dependent dose modulation, is higher than in conventional coronary angiography, which is estimated at 7 mSv⁽³⁰⁾. As well as ECG-dependent dose modulation, which is now routine in such exams, new protocols have recently been developed aimed at reducing the dose even further. One consists of reducing the voltage from 120 kV to 100 kV, which is feasible in most patients except the obese. In a study comparing the radiation doses of different protocols in 1035 patients, a mean dose of 5.4 mSv was obtained with 64-slice systems using a combination of ECG-dependent dose modulation and the 100 kV protocol, which corresponds to a 64% reduction compared to standard protocols⁽³¹⁾. Another recently developed protocol that has considerable potential to reduce the radiation dose even further consists of acquisition with prospective, rather than the usual retrospective, ECG triggering, known as step-and-shoot mode. Initial studies using this protocol have reported doses of 1.2 to 2.6 mSv⁽³²⁾.

The recently introduced 320-slice systems,

Dadas as reconhecidas implicações prognósticas e terapêuticas da fracção de ejeção nos doentes com disfunção ventricular esquerda⁽²⁹⁾, esta avaliação torna-se assim um complemento importante à coronariografia não invasiva, e contribui para a rentabilidade da angioTC cardíaca nestes doentes (Fig. 10).

which enable acquisition of the entire heart volume in a single RR interval, should also lead to significant reductions in radiation and contrast doses.

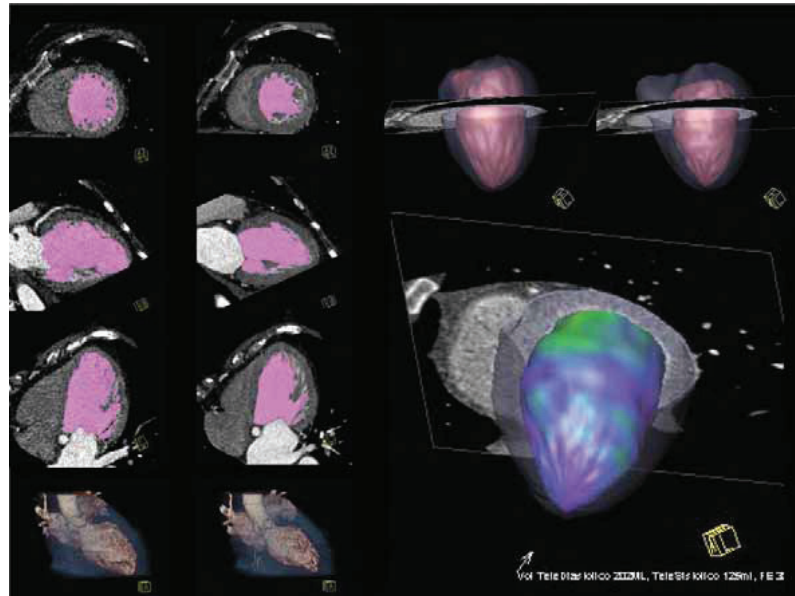


Figura 10 Cálculo de volumes e fracção de ejeção em doente com miocardiopatia dilatada, a partir da delimitação do contorno endocárdico nas várias reconstruções multiplanares, com representação dos 17 segmentos miocárdicos.

Figure 10 Determination of volumes and ejection fraction in a patient with dilated cardiomyopathy by delimiting the endocardial outline in various multiplanar reconstructions, representing the 17 myocardial segments.

LIMITAÇÕES DA ANGIOTC CARDÍACA

As limitações da AngioTC cardíaca estão relacionadas com resolução espacial, resolução temporal, ausência de informação funcional e dose de radiação.

A resolução espacial da angioTC cardíaca é inferior à da coronariografia invasiva o que dificulta a avaliação de segmentos distais de pequeno calibre, razão pela qual na maior parte dos estudos, a análise foi limitada aos segmentos com $\geq 1,5\text{mm}$. A avaliação de lesões

CONCLUSION

Ongoing research and technological advances in the area of multislice computed tomography have progressively improved the spatial and temporal resolution of cardiac CTA exams. In addition to the current indications for use of the technique, notably exclusion of coronary artery disease in patients with intermediate probability, this diagnostic modality is also proving useful in other areas, and may become a first-line technique.

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

calcificadas é igualmente difícil, sendo o grau de estenose habitualmente sobrevalorizado na angioTC. Existem filtros dedicados, que são habitualmente empregues na reconstrução de exames para avaliação da patência de *stents*, que devem igualmente ser empregues na presença de lesões calcificadas, para minimizar o efeito de *blooming*.

A resolução temporal é igualmente inferior à da coronariografia convencional, o que torna difícil a avaliação de doentes com frequências cardíacas altas e arritmias. Esta limitação tem vindo a ser ultrapassada com os aparelhos de angioTC cardíaca de última geração com 64 cortes e dupla ampola, sendo possível com estes aparelhos realizar exames em doentes com frequências cardíacas altas e mesmo em fibrilhação auricular^{9,10}.

A ausência de informação funcional tem sido apontada como uma das limitações desta técnica. A possibilidade de se adicionar à informação anatómica a informação do impacto funcional das placas/estenoses, tornaria a angioTC cardíaca o método não invasivo mais completo na avaliação da doença coronária. Existem nesta área duas linhas de investigação divergentes: uma que procura avaliar a perfusão através da densidade do miocárdio (uma vez que existe uma correlação linear entre a densidade do miocárdio e a sua perfusão após injeção de contraste iodado); a outra explorando as capacidades da codificação do iodo nos tecidos pelo método da dupla energia. Actualmente ainda em fase de desenvolvimento inicial em poucos centros, estes métodos têm várias barreiras a superar, nomeadamente a necessidade de não haver um aumento relevante de dose de radiação e a capacidade de ser realizado em condições de *stress* farmacológico.

Por fim, a dose de radiação atribuída à angio TC cardíaca, de cerca de 11 mSv em trabalhos com modulação da dose de acordo com o ECG, é mesmo assim superior à dose da coronariografia convencional, que está estimada em 7 mSv⁽³⁰⁾. Para além da modulação da dose de radiação pelo ECG, utilizado actualmente por rotina nestes exames, foram recentemente desenvolvidos novos protocolos que visam reduzir ainda mais a dose de radiação destes exames. Um destes protocolos consiste na redução da kilovoltagem da ampola de 120 para 100Kv, possível na grande maioria dos doentes, à excepção dos obesos. Num trabalho em que foram comparadas

When significant coronary stenosis is detected, the information provided by cardiac CTA can be useful in planning revascularization strategies. However, the exam is not limited to assessment of the coronary tree, and the same acquisition protocol can be used for extra-coronary cardiac evaluation, particularly multiplane reconstructions to determine ejection fraction and for assessment of extracardiac findings in the thoracic segments included in the scan.

It is hoped that some of the technique's current limitations will be overcome in the future, particularly with regard to radiation doses and assessment of calcified lesions, and that cardiac CT angiography will be able to combine both anatomical and functional information in the same non-invasive exam. Initial results have been extremely promising and we shall see what the future will bring.

as doses de radiação com diferentes protocolos em 1035 doentes, foi possível obter uma dose média de 5,4mSv em aparelhos de 64 cortes, com o uso combinado de modulação da dose de acordo com o ECG e utilização de protocolo de 100Kv, o que corresponde a uma redução de 64% em relação aos protocolos convencionais⁽³¹⁾. Um outro protocolo recentemente desenvolvido e com elevado potencial para reduzir ainda mais a dose de radiação consiste na aquisição sincronizada com o ECG de forma prospectiva em vez da habitual retrospectiva, o chamado protocolo *step and shot*. Estão descritas doses de 1,2 a 2,6 mSv nos trabalhos iniciais com este protocolo⁽³²⁾.

Finalmente, os aparelhos de 320 cortes recentemente introduzidos, que permitem realizar a aquisição de todo o volume cardíaco em apenas um intervalo RR, deverão igualmente conduzir a uma redução significativa da dose de radiação e de contraste.

CONCLUSÃO

A constante investigação e evolução tecnológica na área da TC multicortes tem vindo a permitir uma melhoria progressiva na resolução espacial e temporal dos exames de angioTC cardíaca. Para além das indicações actualmente aceites para esta técnica, nomeadamente a exclusão da presença de doença coronária em doentes com probabilidade intermédia, esta modalidade diagnóstica tem-se revelado útil também noutras áreas, podendo de futuro constituir-se como uma modalidade de primeira escolha.

Nos casos em que se documentam estenoses coronárias significativas, a informação recolhida pela angioTC cardíaca poderá ser útil no planeamento da estratégia de revascularização. Por outro lado, um exame de angioTC cardíaca não se limita à avaliação da árvore coronária, sendo possível com o mesmo protocolo de aquisição fazer ainda uma avaliação cardíaca extracoronária, nomeadamente com cálculo multiplanar da fracção de ejeção e fazer ainda uma apreciação de eventuais achados extracardíacos nos segmentos torácicos incluídos na aquisição.

De futuro, espera-se que seja possível ultrapassar algumas das presentes limitações desta técnica, nomeadamente no que diz respeito à dose de radiação, à avaliação de lesões calcificadas e à possibilidade da angioTC cardíaca poder vir a conciliar no mesmo método não invasivo a informação anatómica e funcional – os resultados iniciais têm sido muito promissores, veremos o que o futuro nos reserva.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

PEDRO DE ARAÚJO GONÇALVES
Hospital da Luz
Av. dos Lusíadas, 100
1500-650 LISBOA
Tel.: +351966866455
e-mail: paraujogoncalves@yahoo.co.uk

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Togni M, Balmer F, Pfiffner D, Maier W, Zeiber AM, Meier B, on behalf of the Working Group Interventional Cardiology and Coronary Pathophysiology of the European Society of Cardiology. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992–2001. *European Heart Journal* 2004; 25(14):1208-1213.
2. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, et al. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1896-1910.
3. Vanhoenacker PK, Heijnenbroek-Kal MH, Van Heste R, et al. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: Meta-analysis. *Radiology*. 2007;44:419-428.
4. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements. Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-56.
5. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1469-1475.

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

6. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al., on behalf of the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 2007; 28:230-268.
7. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, et al. Pre-operative computed tomography coronary angiography to detect significant coronary artery disease in patients referred for cardiac valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1658-1665.
8. Gilard M, Cornily JC, Penneç PY, et al. Accuracy of multislice computed tomography in the preoperative assessment of coronary disease in patients with aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2020-4.
9. Marques H, Araújo Gonçalves P, Dourado R, et al. Dual source coronary CT angiography in patients in atrial fibrillation. *European Radiology* 2008; vol 18, suppl 3: C35.
10. Oncel D, Oncel C, Tastan A. Effectiveness of dual source CT coronary angiography for the evaluation of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: initial experience. *Radiology* 2007; 245(3): 703-11.
11. Meyer TS, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Improved noninvasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(9): 946-50.
12. Dourado R, Araújo Gonçalves P, Marques H, et al. Avaliação de Pontagens Coronárias por Angio TC de 64 Cortes de Dupla Ampola. *Rev Port Cardiol* 2008; 27 (7-8): 995-998.
13. Hoffmann U, Nagurney JT, Moselewski F, et al. Coronary multidetector computed tomography in the assessment of patients with acute chest pain. *Circulation*. 2006;114:2251-2260.
14. Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2007;93:1386-1392.
15. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:863-871.
16. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation*. 2007;115:1762-1768.
17. Takakuwa K, Halpern EJ. Evaluation of a "Triple Rule-Out" Coronary CT Angiography Protocol: Use of 64-Section CT in Low-to-Moderate Risk Emergency Department Patients Suspected of Having Acute Coronary Syndrome. *Radiology* 2008;248:438-446.
18. Gallagher MJ, Raff GL. Use of multislice CT for the evaluation of emergency room patients with chest pain: The so-called "Triple Rule-Out". *Cathet Cardio Interv* 2008; 71:92-99.
19. Kirsch J, Williamson E, Araoz P. Non-compact visualization using ECG-gated dual-source CT. *International Journal of Cardiology* 2007; 118: e46-e47.
20. Dourado R, Araújo Gonçalves P, Marques H, et al. Divertículo do ventrículo esquerdo: um achado por Angio TC cardíaca. *Rev Port Cardiol* 2009, in press.
21. Ghersin E, Lessick J, Litmanovich D, et al. Comprehensive multidetector CT assessment of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Brit J Radiol* 2006; 79: e200-e204.
22. Wissner E, Wellnitz CV, Srivathsan K, et al. Value of multislice computed tomography angiography of the thorax in preparation for catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation: The impact of unexpected cardiac and extracardiac findings on patient care. *Eur J Radiol* (2008), in press.
23. Mollet NR, Hoyer A, Lemos PA, et al. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005;95:240-243.
24. Maintz D, Kaneda H, Saito S, Shiono T, Miyashita Y, Takahashi S, Domae H. Sixty-four-slice computed tomography-facilitated percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Int J Cardiol* 2007;115:130-2.
25. Pfleiderer T, Ludwig J, Ropers D, et al. Measurement of coronary artery bifurcation angles by multidetector computed tomography. *Invest Radiol* 2006; 41:793-798.
26. Van Mieghem CA, Thury A, Meijboom WB, et al. Detection and characterization of coronary bifurcation lesions with 64-slice computed tomography coronary angiography. *Eur Heart J* 2007;28:1968-76.
27. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003;349: 1064-75.
28. Andreini D, Pontone G, Pepi M, et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed coronary tomography angiography in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2044-2050.
29. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al., on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29:2338-2442.
30. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, et al. Radiation Dose to Patients From Cardiac Diagnostic Imaging. *Circulation* 2007;116:1290-1305.
31. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, et al. Radiation dose estimates from cardiac multislice computed tomography in daily practice: impact of different scanning protocols on effective dose estimates. *Circulation* 2006;113:1305-1310.
32. Stolzmann P, Leschka S, Scheffel H, et al. Dual-Source CT in Step-and-Shoot Mode: Noninvasive Coronary Angiography with Low Radiation Dose. *Radiology* 2008; 249: 71-80.

Avaliação de Pontagens Coronárias por Angio TC de 64 Cortes de Dupla Ampola [74]

RAQUEL DOURADO, PEDRO ARAÚJO GONÇALVES, HUGO MARQUES, AUGUSTO GASPAR, FRANCISCO PEREIRA MACHADO, JOSÉ ROQUETTE

Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (7-8): 995-998

Palavras-Chave

Angio TC de 64 cortes de dupla ampola; Pontagens Coronárias

Assessment of Coronary Artery Bypass Grafts by 64-slice Computed Tomographic Angiography

Key words

64-slice computed tomographic angiography; Coronary artery bypass grafts

Os doentes com antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica, pela sua história natural, apresentam 25% das pontagens venosas ocluídas, ao fim de 5 anos^[1].

O aperfeiçoamento de técnicas de imagem nomeadamente da tomografia computadorizada cardíaca por multidetectores (Angio TC cardíaca), permite a avaliação não invasiva das pontagens coronárias com elevada acuidade^[2].

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 72 anos de idade, com hipertensão arterial e dislipidemia como factores de risco para doença coronária e com antecedentes de cirurgia de revascularização miocárdica em 1999.

Em Outubro de 2007 realizou prova de esforço que foi positiva para isquemia silenciosa, razão pela qual foi solicitado Angio TC cardíaca para avaliação da patência das pontagens coronárias.

A angio TC foi realizada num aparelho de 64 cortes e dupla ampola (Dual source CT - Somatom Definition®, Siemens-medical). A aquisição do scan demorou 12 segundos, foram administrados 108 ml de contraste isoosmolar (Iodixanol 320 mgI/ml- Visipaque®). A frequência cardíaca média na aquisição foi de 68 bpm e a dose de radiação foi de 1244 DLP.

The natural history of coronary artery bypass surgery is such that 25% of venous grafts are occluded after 5 years^[1].

Improvements in imaging techniques, particularly multislice cardiac computed tomographic (CT) angiography, mean that coronary artery grafts can now be visualized noninvasively and in great detail^[2].

We present the case of a 72-year-old man with risk factors for coronary disease (hypertension and dyslipidemia) and history of coronary artery bypass surgery in 1999.

In October 2007 he underwent exercise testing which was positive for silent ischemia, and so he was referred for CT angiography to assess the patency of the coronary artery grafts.

The scan was performed on a 64-slice dual source Somatom Definition® system (Siemens Medical Solutions), and took 12 seconds with 108 ml of iso-osmolar contrast (iodixanol 320 mgI/ml - Visipaque®) being administered. Mean heart rate during acquisition was 68 bpm and the radiation dose was 1244 DLP.

The image quality was sufficiently good to assess all the grafts: left internal mammary artery (LIMA) to left anterior descending (LAD), sequential graft with the saphenous vein to the intermediate and first obtuse marginal (OM1), and saphenous vein to posterior descending

A qualidade de imagem permitiu a avaliação de todas as pontagens: artéria mamária interna esquerda (LIMA) para a descendente anterior (DA), pontagem sequencial com safena para a intermediária e primeira obtusa marginal (OM 1) e safena para descendente posterior (DP) (Fig. 1).

A pontagem MIE para a DA estava patente e não apresentava estenoses (Fig. 2).

A pontagem sequencial veia safena para intermediária e OMI não apresentava estenoses (Fig. 3).

A pontagem da safena para a descendente posterior apresentava placa calcificada não significativa (Fig. 4).

A circulação nativa abaixo das anastomoses era de pequeno calibre mas estava patente.

Uma das vantagens da tecnologia de dupla ampola é o facto de apresentar o dobro da resolução temporal, de um aparelho de 64 cortes convencional. Assim, torna-se possível a obtenção de imagens com menos artefactos em doentes com frequências cardíacas mais elevadas, extrasístoles frequentes e até mesmo em fibrilhação auricular⁽³⁾.

Para além da reconhecida elevada sensibilidade da angio TC cardíaca para excluir a presença de estenoses coronárias significativas⁽⁴⁾, a especificidade no caso da avaliação de estenoses nas pontagens é igualmente elevada, chegando a 97% em alguns trabalhos⁽²⁾.

artery (PDA).

The LIMA to LAD graft was patent and without stenosis

The sequential saphenous vein graft to the intermediate and OMI were without stenosis (Fig. 3).

The saphenous vein to PDA graft presented non-significant calcification (Fig. 4).

The native circulation below the anastomoses was small but the artery was patent.

One of the advantages of dual source technology is that its temporal resolution is twice that of a conventional 64-slice system. This means it can obtain images with fewer artifacts in patients with high heart rates, frequent extrasystoles or even atrial fibrillation⁽³⁾.

Besides the known high sensitivity of cardiac CT angiography in excluding significant coronary stenosis⁽⁴⁾, the technique is also highly specific (up to 97% in some studies) in evaluating graft stenosis⁽²⁾.

Evaluation of native circulation becomes more difficult when there is advanced coronary atherosclerosis, often with diffuse disease, multiple calcified plaques and arteries of small caliber. Despite these limitations, in some cases 64-slice dual source cardiac CT angiography can evaluate not only coronary artery grafts but also the extent of disease in the native circulation, as shown in the case presented.

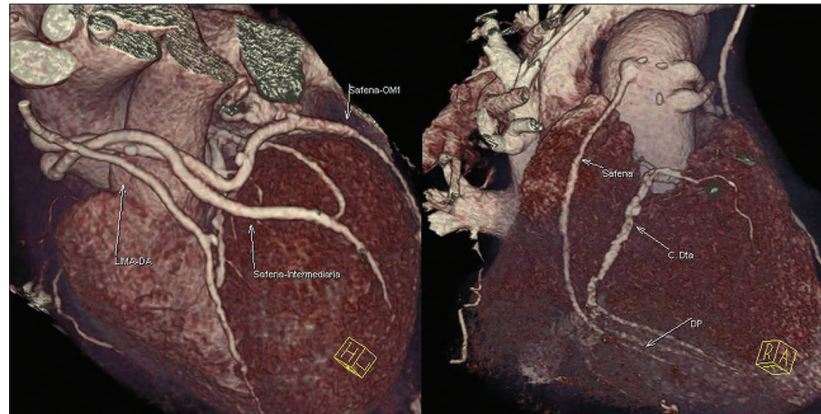


Figura 1. Reconstrução 3D “volume-rendered” das pontagens coronárias

996 Figure 1. 3D volume-rendered image of the coronary artery grafts

RAQUEL DOURADO, et al
 Rev Port Cardiol 2008; 27: 995-3

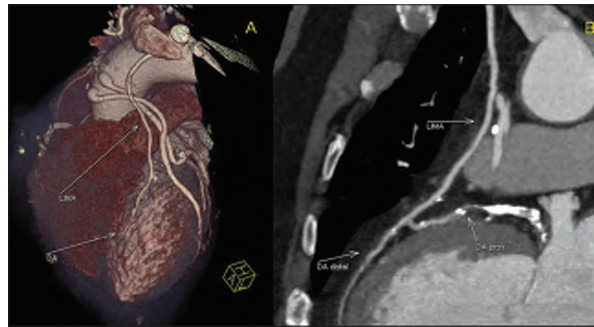


Figura 2. Visualização da pontagem mamária interna esquerda (LIMA) para descendente anterior (DA). A - Reconstrução 3D "volume-rendered" B - Reconstrução curva multiplanar

Figure 2. LIMA to LAD graft. A: 3D volume-rendered image; B: curved multiplanar reconstruction

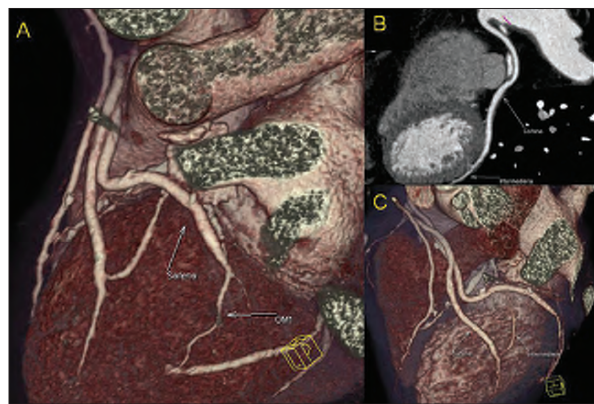


Figura 3. Visualização da pontagem safena para intermediária e obtusa marginal. A e C - Reconstrução 3D "volume-rendered". B - Reconstrução curva multiplanar

Figure 3. Saphenous vein graft to the intermediate and OM1. A and C: 3D volume-rendered image; B: curved multiplanar reconstruction

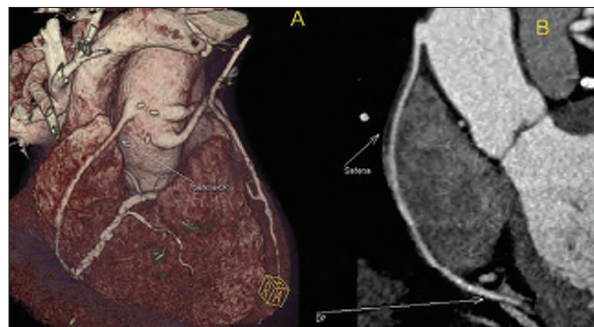


Figura 4. Pontagem veia safena para a descendente posterior. A - Reconstrução 3D "volume-rendered" B - Reconstrução curva multiplanar

Figure 4. Saphenous vein to PDA graft. A: 3D volume-rendered image; B: curved multiplanar reconstruction

Rev Port Cardiol
Vol. 27 Julho/Agosto 08 / July/August 08

A avaliação da circulação nativa torna-se mais difícil, dada a presença de aterosclerose coronária avançada, sendo frequente a presença de doença difusa, múltiplas placas calcificadas e artérias de pequeno calibre. Apesar destas limitações, este caso é ilustrativo de como é possível em alguns casos, com a angio TC cardíaca de 64 cortes de dupla ampola, avaliar não só as pontagens coronárias, mas também a extensão da doença na circulação nativa.

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

RAQUEL DOURADO
R. Prof. Reinaldo dos Santos
2795-523 Carnaxide - Portugal
Tel: +351 214241380
Fax: +351 214241388
E-mail: raqueldourado@yahoo.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Cameron, A.A., K.B. Davis, and W.J. Rogers. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). Coronary Artery Surgery Study. J Am Coll Cardiol, 1995. 26(4): p. 895-9.
2. Meyer, T.S., et al. Improved noninvasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(9): p. 946-50.
3. Oncel, D., G. Oncel, and A. Tastan. Effectiveness of dual-source CT coronary angiography for the evaluation of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation: initial experience. Radiology, 2007. 245(3): p. 703-11.
4. Schroeder, S., et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. Eur Heart J, 2008. 29(4): p. 531-56.

IMAGEM EM CARDIOLOGIA

Divertículo do ventrículo esquerdo: um achado por Angio TC cardíaca [32]

RAQUEL DOURADO, PEDRO ARAÚJO GONÇALVES, HUGO MARQUES, AUGUSTO GASPAS, FRANCISCO PEREIRA MACHADO, JOSÉ ROQUETTE

Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (3): 341-344

Palavras-Chave

Divertículo do ventrículo esquerdo; Angio TC de 64 cortes de dupla ampola; Achados em angio TC.

Left ventricular diverticulum: a finding by cardiac CT angiography

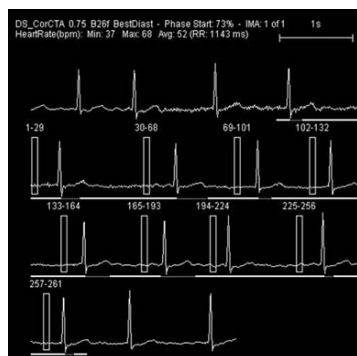
Key words

Left ventricular diverticulum; 64-slice dual source computed tomographic angiography; Incidental findings by CT.

INTRODUÇÃO

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 72 anos, com estenose mitral moderada, submetida a angio Tomografia Computorizada (TC) cardíaca, para avaliação pré-operatória de doença coronária.

A angio TC foi realizada num aparelho de 64 cortes de dupla ampola, (Dual source CT - Somatom Definition®, Siemens-medical). A aquisição do scan demorou 10 segundos, foram administrados 96 ml de contraste isoosmolar (Iodixanol 320 mgI/ml- Visipaque®) e a dose de radiação foi 12 mSv.



INTRODUCTION

We present the case of a 72-year-old woman with moderate mitral stenosis who underwent cardiac computed tomographic (CT) angiography for preoperative assessment of coronary artery disease.

The scan was performed on a 64-slice dual source system (Somatom Definition®, Siemens Medical Solutions) and took 10 seconds. Iodixanol (Visipaque®) 320 mgI/ml iso-osmolar contrast (96 ml) was administered and the radiation dose was 12 mSv.

During the scan the patient developed atrial fibrillation, with a ventricular response of between 37 and 68 bpm (Figure 1).

Figura 1. ECG durante a aquisição da Angio TC cardíaca. Frequência cardíaca média 52 bpm (37- 68bpm).

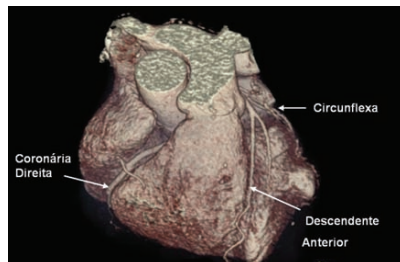
Figure 1. ECG during cardiac CT angiography. Mean heart rate 52 bpm (37-68).

Recebido para publicação: Maio de 2008 • Aceite para publicação: Novembro de 2008
Received for publication: May 2008 • Accepted for publication: November 2008

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Março 09 / March 09

Durante a aquisição a doente apresentava fibrilhação auricular, com uma resposta ventricular entre 37 e 68 bpm (*Figura 1*).

A qualidade de imagem permitiu a avaliação de todos os segmentos, excluindo-se doença coronária significativa (*Figuras 2 e 3*).



The image quality was sufficiently good to assess all segments and significant coronary disease was excluded (*Figures 2 and 3*).

Figura 2. Reconstrução 3D “volume-rendered”.

Figure 2. 3D volume-rendered reconstruction.

Coronária Direita: right coronary artery; *Circunflexa:* circumflex artery; *Descendente Anterior:* anterior descending artery.

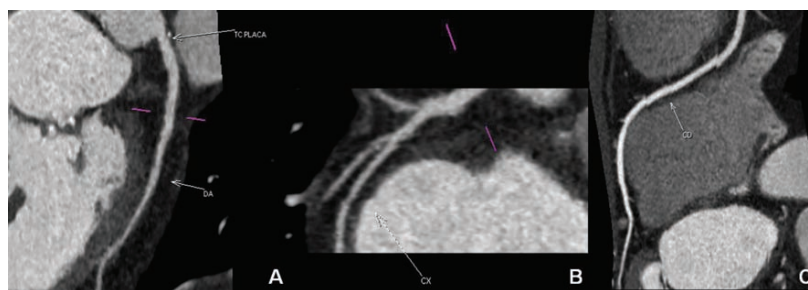


Figura 3. Reconstrução curva multiplanar. A – Visualização do tronco comum (TC) com placa calcificada não significativa e descendente anterior (DA) sem placas significativas. B e C - Circunflexa (CX) e Coronária direita (CD) respectivamente sem placas significativas.

Figure 3. Curved multiplanar reconstruction. A: Left main artery (TC) showing an insignificant calcified plaque and the anterior descending artery (DA) with no significant plaques. B and C: Circumflex (CX) and right coronary (CD) arteries, respectively, with no significant plaques.

Na avaliação cardíaca, para além da ausência de doença coronária significativa, documentou-se aurícula esquerda dilatada, válvula mitral de folhetos espessados e calcificados, com restrição da sua abertura e normal função sistólica ventricular esquerda (*Figura 4 B*).

No ventrículo esquerdo visualizou-se uma imagem de contornos bem definidos, de pequenas dimensões, fazendo protusão da parede lateral, através de uma conexão estreita. Esta imagem era compatível com a presença de um divertículo do ventrículo esquerdo (*Figuras 4 e 5*).

Besides the absence of significant coronary disease, cardiac assessment revealed a dilated left atrium, thickened and calcified mitral valve leaflets with restricted opening, and normal left ventricular systolic function (*Figure 4B*).

A small, well-defined image was observed in the left ventricle protruding from the lateral wall with a narrow connection, compatible with a left ventricular diverticulum (*Figures 4 and 5*).



Figura 4. Visualização do divertículo do ventrículo esquerdo (A) em curto eixo e (B) em longo eixo. B - aurícula esquerda dilatada, válvula mitral com folhetos espessados e calcificados.

Figure 4. Left ventricle in short-axis (A) and long-axis (B) view showing diverticulum. B: dilated left atrium and mitral valve with thickened and calcified leaflets.

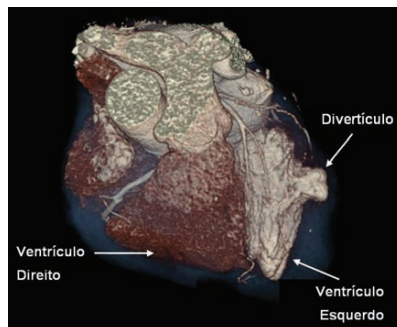


Figura 5. Reconstrução 3D “volume-rendered” do divertículo do ventrículo esquerdo.

Figure 5. 3D volume-rendered reconstruction of the left ventricular diverticulum.

Ventrículo Direito: right ventricle; Divertículo: diverticulum;
Ventrículo Esquerdo: left ventricle

O divertículo apresenta contractilidade síncrona com o ventrículo esquerdo, esvaziando quase na totalidade em sístole (Figura 6).

The diverticulum contracted in synchrony with the left ventricle, almost completely emptying in systole (Figure 6).

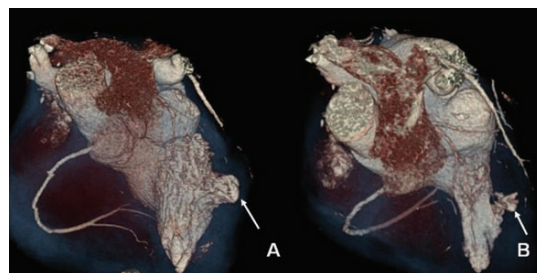


Figura 6. Reconstrução 3D “volume-rendered” do divertículo do ventrículo esquerdo (seta) em diástole (A) e em sístole (B).

Figure 6. 3D volume-rendered reconstruction of the left ventricular diverticulum (arrow) in diastole (A) and in systole (B).

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Março 09 / March 09

Os divertículos ventriculares congénitos são raros, particularmente os diagnosticados em adultos⁽¹⁻³⁾.

Os divertículos podem cursar com fenómenos embólicos, insuficiência cardíaca, regurgitação valvular, rotura da parede ventricular, taquicardia ventricular ou morte súbita. Na maioria dos casos os divertículos são assintomáticos e constituem achados incidentais nos métodos de imagem^(1,4). O diagnóstico faz-se pela visualização por eco-cardiograma, ventriculografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética cardíaca de uma protusão da parede ventricular, com conexão estreita e contractilidade síncrona com a cavidade ventricular^(1,5). Os divertículos são constituídos pelas 3 camadas cardíacas. O diagnóstico diferencial faz-se com aneurismas, sendo que estes habitualmente são formações saculares, de tecido fibroso, com conexão larga e movimento paradoxal⁽⁵⁾.

O tratamento dos divertículos varia de acordo com a forma de apresentação, das anomalias associadas e possíveis complicações. Nos doentes sintomáticos com fenómenos embólicos o tratamento é cirúrgico associado a anticoagulação oral. Embora seja controverso alguns autores preconizam a ressecção cirúrgica nos doentes assintomáticos, atendendo ao elevado risco de morte por rotura da parede ou eventos arritmicos graves⁽⁵⁾.

Congenital left ventricular diverticula are rare, especially when diagnosed in adulthood⁽¹⁻³⁾. They can be associated with embolism, heart failure, valve regurgitation, ventricular wall rupture, ventricular tachycardia and sudden death. In most cases they are asymptomatic and are incidental findings on imaging studies^(1,4). Diagnosis is obtained by echocardiography, ventriculography, CT scan or magnetic resonance imaging of a protrusion from the ventricular wall, with a narrow connection and contracting in synchrony with the ventricular chamber^(1,5). Diverticula are composed of all three cardiac layers. Differential diagnosis is with aneurysms, which are usually saccular in form and consist of fibrous tissue, with a wide connection and paradoxical motion⁽⁵⁾.

Treatment varies according to the form of presentation, associated anomalies and possible complications. In symptomatic patients with embolic phenomena, treatment is surgical associated with oral anticoagulation therapy. Although controversial, surgical resection is recommended by some authors even in asymptomatic patients, given the high risk of death due to wall rupture or severe arrhythmias⁽⁵⁾.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

RAQUEL DOURADO
Av. Prof. Reynaldo dos Santos
2795-523 Carnaxide – Portugal
Tel: +351.214241380
Fax: +351.214241388
E-mail: raqueldourado@yahoo.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Ohlow MA. Congenital left ventricular aneurysms and diverticula: definition, pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Cardiology*, 2006. 106(2): p. 63-72.
2. Suilen C, Friedli B, Rutishauser W. Congenital intrathoracic left ventricular diverticulum in an adult. *Chest*, 1990. 98(3): p. 750-751.
3. Mahnken AH et al. Cardiac CT: Beyond the coronaries. *Eur Radiol*, 2007. 17(4): p. 994-1008.
4. Yazici M et al. Left ventricular diverticulum in two adult patients. *Int Heart J*, 2005. 46(1): p. 161-165.
5. Shauq AV, Agarwal V, Crawley C. Congenital left ventricular diverticulum. *Heart Lung Circ*, 2006. 15(4): p. 272-274.

Miocardiomatia Hipertrófica – Dois Padrões Atípicos Diagnosticados por AngioTC Cardíaca [70]

PEDRO JERÓNIMO SOUSA, PEDRO ARAÚJO GONÇALVES, MARISA TRABULO, HUGO MARQUES, NATÁLIA MARTO, JOÃO BRITO, FRANCISCO PEREIRA MACHADO, JOSÉ ROQUETTE

Hospital de Santa Cruz, Carnaxide, Portugal
Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (7-8): 867-875

RESUMO

A miocardiomatia hipertrófica é uma doença genética relativamente comum (prevalência de 0,2%), com um espectro clínico que pode ir desde a ausência de manifestações até à apresentação como morte súbita. As formas atípicas constituem um desafio diagnóstico, podendo novas técnicas de imagiologia cardíaca, como a AngioTC e a RMN cardíaca dar um contributo importante. A propósito de dois casos de miocardiomatia hipertrófica diagnosticados por AngioTC cardíaca, apresentamos uma revisão desta entidade.

Palavras-Chave

Angio TC cardíaca; TC de 64 cortes de dupla ampola; Miocardiomatia hipertrófica.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy – two atypical forms diagnosed by cardiac CT

Hypertrophic cardiomyopathy is a relatively common genetic disease (prevalence of 0.2%), with a clinical spectrum that ranges from absence of symptoms to presentation as sudden cardiac death. Atypical forms are a diagnostic challenge and recent cardiac imaging techniques, such as cardiac CT and magnetic resonance imaging, can make an important contribution. We present a review of this disease based on two case reports.

Key words

Cardiac CT; 64-slice dual source CT; Hypertrophic cardiomyopathy

INTRODUÇÃO

A miocardiomatia hipertrófica (MCH) é uma perturbação genética complexa relativamente comum, afectando um em cada 500 adultos jovens. Define-se pela presença de hipertrofia ventricular esquerda sem cavidade dilatada, sendo o diagnóstico habitualmente ecográfico, pela demonstração de uma espessura parietal do ventrículo esquerdo, uni ou multissegmentar, de pelo menos 15 mm.⁽¹⁻³⁾ Apesar de o padrão mais típico ser a hipertrofia da porção anterior

INTRODUCTION

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a relatively common complex genetic disease that affects one in 500 young adults. It is characterized by left ventricular (LV) hypertrophy without dilatation and is usually diagnosed by echocardiographic evidence of LV wall thickness of at least 15 mm in one or more segments⁽¹⁻³⁾. While the most typical pattern is hypertrophy of the anterior portion of the ventricular septum⁽⁴⁾, HCM can present any pattern. In patients with

Recibido para publicação: Dezembro de 2008 • Aceite para publicação: Fevereiro de 2009
Received for publication: December 2008 • Accepted for publication: February 2009

867

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

do septo interventricular,⁽⁴⁾ a MCH pode assumir qualquer padrão. Em doentes com janela acústica insuficiente, ou quando a hipertrofia ventricular esquerda está limitada a segmentos de difícil avaliação ecográfica, a Ressonância Magnética e a Angiografia por Tomografia Computorizada (AngioTC) cardíaca podem dar um contributo diagnóstico adicional.^(1,3-6)

A propósito desta entidade, apresentamos dois casos clínicos.

CASO CLÍNICO 1

Doente de 31 anos, sexo masculino, raça caucasiana. Não tinha antecedentes relevantes nem factores de risco cardiovasculares (nomeadamente hipertensão arterial, tabagismo, dislipidémia, diabetes *mellitus* ou história familiar de doença coronária precoce). Por apresentar episódios sincopais recorrentes, foi internado para esclarecimento de eventual etiologia cardíaca. O electrocardiograma mostrou a presença de padrão de hipertrofia ventricular esquerda com sobrecarga (*Fig. 1*) e na monitorização cardíaca observaram-se sístoles prematuras ventriculares frequentes. O ecocardiograma transtorácico sugeriu tratar-se de variante médio-ventricular de

poor acoustic windows, or when hypertrophy is limited to segments that are difficult to evaluate echographically, magnetic resonance imaging and cardiac computed tomography angiography (CTA) can help with diagnosis^(1,3-6).

We present two cases of this entity.

CASE REPORT 1

A 31-year-old man, white, with no relevant history or cardiovascular risk factors (hypertension, smoking, dyslipidemia, diabetes or family history of premature coronary artery disease [CAD]), was admitted for investigation of a possible cardiac etiology of recurrent episodes of syncope. The electrocardiogram showed a pattern of LV overload hypertrophy (*Fig. 1*) and frequent premature ventricular systoles. Transthoracic echocardiography suggested mid-ventricular HCM. To confirm the diagnosis and exclude the presence of significant CAD, cardiac CTA was performed using a 64-slice dual source system (SOMATOM Definition®, Siemens Medical Solutions). Mean heart rate during acquisition (8 seconds) was 96 bpm, with several ventricular extrasystoles (*Fig. 2*).

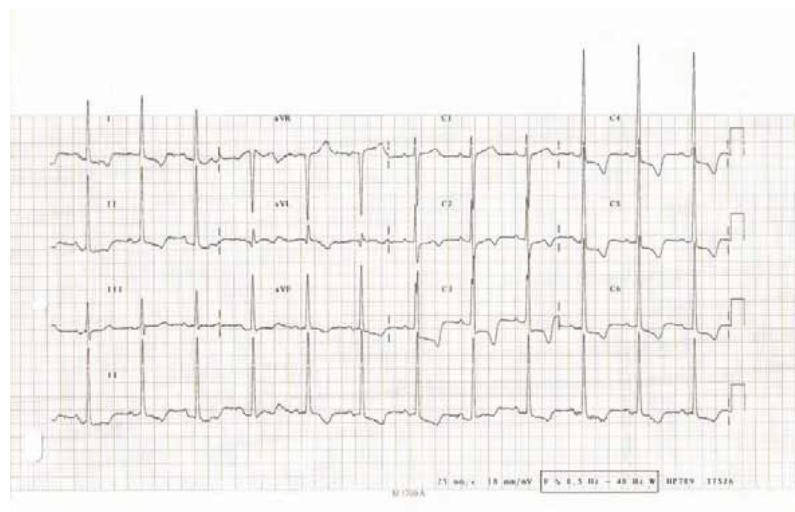


Figura 1. ECG demonstrando padrão de hipertrofia ventricular esquerda com sobrecarga.

Figure 1. ECG showing pattern of left ventricular overload hypertrophy.

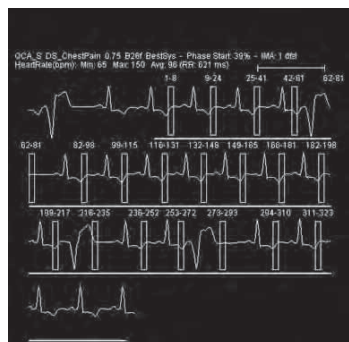


Figura 2 Traçado electrocardiográfico durante a aquisição do AngioTC cardíaco mostrando ritmo sinusal com sístoles prematuras ventriculares.

Figure 2 ECG trace during cardiac CT acquisition showing sinus rhythm with premature ventricular systoles.

MCH. Para confirmação do diagnóstico e excluir a presença de doença coronária significativa, realizou Angio TC cardíaco (aparelho de 64 cortes e dupla ampola - *Dual source CT - Somaton Definition®*, *Siemens-medical*). Durante a aquisição (8 segundos), a FC média foi de 96/bpm e apresentou várias extrassístoles ventriculares (Fig. 2).

Foi demonstrada a presença de hipertrofia ventricular esquerda limitada aos segmentos médios, ausência de doença coronária significativa (Fig. 3) e normal função sistólica global. Este doente foi posteriormente submetido a implantação de CDI.

CASO CLÍNICO 2

Doente de 42 anos, sexo masculino, sem factores de risco para doença coronária. Diagnóstico de fibrilhação auricular paroxística desde há 10 anos, não havendo cardiopatia estrutural no ecocardiograma transtorácico. Foi proposto para realização de uma angioTC cardíaca para estudo prévio a ablação de fibrilhação auricular (aparelho de 64 cortes e dupla ampola - *Dual source CT - Somaton Definition®*, *Siemens-medical*). Durante a aquisição (8 segundos), a FC média foi de 77/bpm (Fig. 4). A angioTC cardíaca demonstrou ausência de doença coronária significativa, normal função sistólica, pequeno

LV hypertrophy was observed in the middle segments, with no significant CAD (Fig. 3) and normal global systolic function. The patient subsequently received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

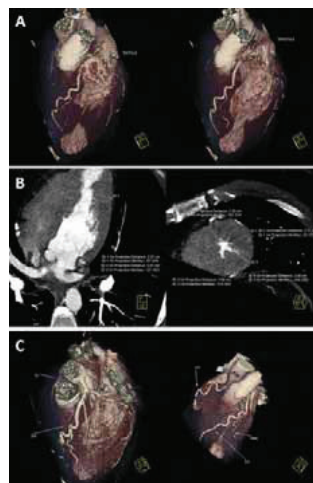


Figura 3 A - Reconstrução 3D VRT *volume-rendered* cardíaca demonstrando colapso sistólico meso-ventricular; B - Reconstrução multiplanar (MPR): visualização em longo eixo e curto eixo do ventrículo esquerdo em diástole, e quantificação do aumento da espessura parietal (≈ 20 mm); C - Reconstrução 3D VRT *volume-rendered* cardíaca demonstrando artérias coronárias sem estenoses.

Figur3 3 A: 3D VRT (volume rendering technique) reconstruction showing midventricular systolic collapse; B: multi-planar reconstruction (MPR): long and short axis views of left ventricle in diastole and quantification of increased wall thickness (≈ 20 mm); C: 3D VRT reconstruction showing coronary arteries with no stenosis.

CASE REPORT 2

A 42-year-old man, with no risk factors for CAD, had been diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation (AF) ten years previously, transthoracic echocardiography showing no structural heart disease. He was referred for cardiac CTA (64-slice dual source system, SOMATOM Definition®, Siemens Medical Solutions) for evaluation prior to AF ablation. Mean heart rate during acquisition (8 seconds) was 77 bpm (Fig. 4). Cardiac CTA showed no

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

aneurisma apical e presença de padrão apical de miocardiopatia hipertrófica (Fig. 5).

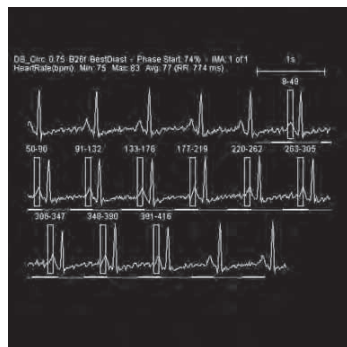


Figura 4 Traçado electrocardiográfico durante a aquisição do AngioTC cardíaco mostrando ritmo sinusal.

Figura 4 ECG trace during cardiac CT acquisition showing sinus rhythm.

Tratando-se de um doente que iria realizar ablação de fibrilhação auricular, o AngioTC cardíaco também excluiu a presença de trombo no apêndice auricular esquerdo, determinou o volume da aurícula esquerda, e definiu o padrão anatómico das veias pulmonares (Fig. 6).

DISCUSSÃO

Tal como mencionado, a MCH é uma perturbação genética complexa relativamente comum, afectando 1 em cada 500 adultos jovens.⁽²⁾ A primeira referência da forma moderna desta doença foi efectuada em 1958 por Teare, que descreveu a “hipertrofia cardíaca assimétrica” como responsável por morte súbita cardíaca em jovens.⁽⁷⁾

A transmissão da MCH é autossómica dominante, tendo sido identificados 13 genes potencialmente responsáveis, 11 dos quais codificando proteínas do sarcómero.^(3,8) As mutações predominantes envolvem genes codificadores da cadeia pesada beta da miosina, da proteína C de ligação à miosina e da troponina T cardíaca, estando presentes em mais de 50% dos doentes genotipados.⁽¹⁾

870

significant CAD, normal systolic function, a small apical aneurysm and apical HCM (Fig. 5).

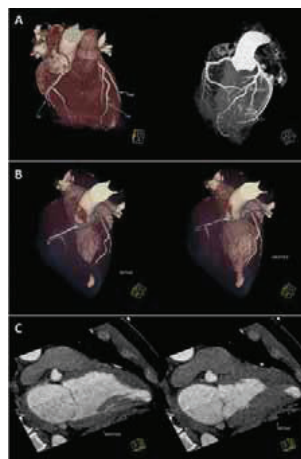


Figura 5 A - Reconstrução 3D VRT “volume-rendered” cardíaca (à esquerda) e coronariografia não invasiva (à direita) demonstrando artérias coronárias sem estenoses; B - Reconstrução 3D VRT “volume-rendered” cardíaca demonstrando colapso sistólico meso-ventricular e pequeno aneurisma apical; C - Reconstrução multiplanar (MPR): visualização em longo eixo do ventrículo esquerdo em diástole e sístole, demonstrando aumento da espessura parietal e pequeno aneurisma apical.

Figure 5 A: 3D VRT reconstruction (left) and non-invasive coronary angiography (right) showing coronary arteries with no stenosis; B: 3D VRT reconstruction showing midventricular systolic collapse and a small apical aneurysm; C: MPR: long axis view of left ventricle in diastole and systole, showing increased wall thickness and small apical aneurysm.

As the patient was to undergo AF ablation, cardiac CTA was also used to exclude the presence of thrombi in the left atrial appendage, to measure left atrial volume and to determine pulmonary vein anatomy (Fig. 6).

DISCUSSION

Hypertrophic cardiomyopathy is a relatively common complex genetic disease, affecting one in 500 young adults⁽²⁾. The first modern description of the disease was published in 1958 by Teare,

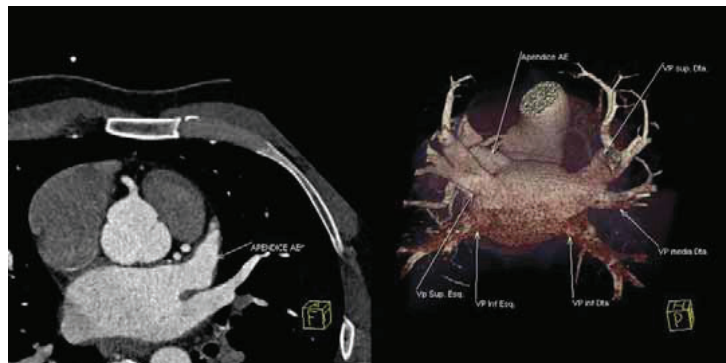


Figura 6 Esq.:Reconstrução multiplanar (MPR): visualização do apêndice auricular esquerdo preenchido por contraste, excluindo trombos no seu interior. Dta.: Reconstrução 3D VRT “volume-rendered” cardíaca demonstrando a anatomia das veias pulmonares.

Figure 6 Left: MPR: left atrial appendage filled with contrast, excluding thrombi; right: 3D VRT reconstruction showing pulmonary vein anatomy.

A expressão fenotípica da MCH é produto não só da mutação original, mas também da expressão de genes reguladores e de factores ambientais^(1,9). A genética da MCH foi alvo de uma revisão publicada recentemente.⁽¹⁰⁾

A MCH caracteriza-se e define-se pela presença de um ventrículo esquerdo hipertrofiado e não dilatado (habitualmente com colapso sistólico da sua cavidade), na ausência de causas sistémicas ou cardíacas que o justifiquem (Ex: hipertensão arterial, estenose valvular aórtica). A hipertrofia, habitualmente assimétrica, pode assumir qualquer padrão, desde atingir apenas um segmento (um terço dos doentes)⁽³⁾ a ser difusa, obstrutiva ou não obstrutiva.^(1-3,9, 11,12) A área mais frequentemente afectada pela hipertrofia é a porção anterior do septo interventricular.⁽⁴⁾

Apesar de a hipertrofia ventricular esquerda ser a expressão fenotípica da doença, não é necessária espessura mínima para se considerar que estamos na presença de MCH. De facto, é frequente crianças com menos de 13 anos serem portadoras silenciosas da doença, sendo a remodelagem com hipertrofia ventricular esquerda manifestada na adolescência, associada à fase de crescimento acelerada e maturação física, completando-se com o atingir da idade adulta, aos 17-18 anos.^(1,3) Após esta idade a progressão da hipertrofia é pouco frequente⁽¹³⁾, mas pode, contudo, surgir em idades mais avan-

who reported “asymmetrical hypertrophy of the heart” as the cause of sudden death in young adults⁽⁷⁾.

Transmission of HCM is autosomal dominant, and 13 genes have been identified as potentially responsible, 11 of which code for sarcomeric proteins^(3,9). The predominant mutations, involving genes encoding the beta-myosin heavy chain, myosin-binding protein C and cardiac troponin T, are found in over 50% of genotyped patients⁽¹⁾.

The phenotypic expression of HCM is the result not only of the original mutation, but also of the expression of regulatory genes and of environmental factors^(1,9). The genetic aspects of HCM have been the subject of a recent review⁽¹⁰⁾.

HCM is characterized by a hypertrophied, non-dilated left ventricle, usually with systolic chamber collapse, that is not due to any systemic or cardiac cause such as hypertension or aortic valve stenosis. The hypertrophy, which is usually asymmetrical, can take any form, involving a single segment (in a third of patients)⁽³⁾ or diffuse, and can be obstructive or non-obstructive^(1-3,9,11, 12). The most commonly affected area is the anterior portion of the ventricular septum⁽⁴⁾.

Although LV hypertrophy is the phenotypic expression of the disease, there is no minimum

çadas, havendo formas de doença com baixa penetrância até à quinta década de vida. Esta forma “tardia” de MCH é mais frequentemente causada por mutações no gene da proteína C de ligação à miosina^(3,14,15), da troponina T⁽¹⁶⁾ e da cadeia pesada alfa da miosina.⁽¹⁷⁾

Por ser de acesso fácil e não invasiva, a ecocardiografia é considerada o exame inicial de eleição, sendo o diagnóstico estabelecido pela demonstração de uma espessura parietal do ventrículo esquerdo, uni ou multissegmentar, de pelo menos 15 mm.^(1,2) Contudo, a ecocardiografia apresenta algumas limitações técnicas, por estar dependente de uma janela acústica adequada e por as imagens serem obtidas com obliquidade.⁽⁴⁾ Assim, em doentes com janela acústica insuficiente, ou quando a hipertrofia ventricular esquerda é segmentar e se limita a localizações pouco habituais dificultando a sua visualização por ecocardiograma (particularmente na parede anterolateral ou ápex), a ressonância magnética pode representar uma modalidade diagnóstica adicional.^(1,3-5)

Nos últimos anos, a evolução da AngioTC cardíaca conduziu a melhorias na resolução espacial, temporal e de contraste, o que permite aquisição não invasiva de imagens tridimensionais com informação anatómica e funcional das artérias coronárias, câmaras cardíacas, miocárdio e pericárdio.⁽⁶⁾ Nos casos apresentados, mesmo tendo sido efectuados estudos ecocardiográficos prévios, o diagnóstico de MCH foi estabelecido por angioTC cardíaca, exame que permitiu quantificar a espessura parietal do ventrículo esquerdo correctamente.

No segundo caso apresentado, o doente era portador não diagnosticado de MCH apical. Nesta, a hipertrofia limita-se ao ápex do ventrículo esquerdo, sendo uma forma relativamente rara da doença^(12,18). Foi descrita pela primeira vez em 1976 no Japão, por Sakamoto.⁽¹⁹⁾ e é neste país que é mais frequente, representando 15-25% dos doentes com MCH.^(5,18-20)

A MCH apical está associada a algumas deficiências genéticas específicas (Ex: actina cardíaca Glu101Lys)⁽¹²⁾, não havendo associação com mutações da proteína C de ligação à miosina, uma das mais frequentes na MCH.⁽¹²⁾ Este fenotipo de MCH associa-se a uma deformação do ventrículo esquerdo classicamente referida como “em ás de espadas” e o electrocardiograma mostra ondas T marcadamente negativas nas

wall thickness required for a diagnosis of HCM. Children aged under 13 are often silent carriers, LV remodeling with hypertrophy not being manifested until adolescence, associated with accelerated growth and physical maturation, the process continuing until adulthood at age 17-18 years^(1,3). It is rare for hypertrophy to progress after this age⁽¹³⁾, but low penetrance forms of the disease can appear at older ages, up to the fifth decade of life. Late-onset HCM is mainly caused by myosin-binding protein C^(3,14,15), troponin T⁽¹⁶⁾ or alpha-myosin heavy chain gene mutations⁽¹⁷⁾.

Echocardiography, which is readily available and non-invasive, is considered the first-choice initial exam, diagnosis being based on LV wall thickness of at least 15 mm in one or more segments^(1,2). However, echocardiography has certain technical limitations since it is dependent on an adequate acoustic window and images are often obtained with obliquity⁽⁴⁾. In patients with poor acoustic windows, or when the hypertrophy is segmental or in an uncommon location that makes echographic visualization difficult (particularly the anterolateral wall or the apex), magnetic resonance imaging can be used as a complementary diagnostic technique^(1,3-5).

Developments in cardiac CTA technology in recent years have led to improved spatial and temporal resolution and contrast, which enables non-invasive acquisition of three-dimensional images with anatomical and functional information on the coronary arteries, cardiac chambers, myocardium and pericardium⁽⁶⁾. In the cases presented, even though previous echocardiographic studies had been performed, a definitive diagnosis of HCM was established by cardiac CTA, which accurately assessed LV wall thickness.

In the second case, the patient had undiagnosed apical HCM, in which hypertrophy is limited to the LV apex. This is a relatively rare form of the disease^(12,18), and was first described in 1976 by Sakamoto in Japan⁽¹⁹⁾, the country where it is most common, accounting for 15-25% of HCM patients^(5,18-20).

Apical HCM is associated with specific genetic defects, such as the cardiac actin Glu101Lys missense mutation⁽¹²⁾, and is not linked to mutations in the myosin-binding protein C gene, one of the commonest involved in HCM⁽¹²⁾. The apical HCM phenotype is associated with LV deformation traditionally

derivações precordiais.⁽¹¹⁾ Estas podem ser lábeis e mesmo desaparecer a longo termo.^(12,21,22)

Em países ocidentais a MCH apical é menos frequente (1-7% dos doentes com MCH) mas menos benigna.^(5,18-20) Pode originar manifestações (clínicas, electrocardiográficas, arritmogénicas, isquémicas e progressão morfológica) semelhantes à generalidade das MCH, sendo mais frequentes com a progressão da idade.^(18,22) Para além disso, esta forma apresenta risco adicional de enfarte e aneurisma apical.⁽⁶⁵⁾ O segundo caso apresentado corresponde a um doente com MCH apical e aneurisma do ápex, provavelmente consequente a necrose silenciosa prévia.

A isquémia miocárdica como manifestação da MCH, pode ser consequência de vários factores, além da aterosclerose coronária concomitante. Por um lado, a presença de microvasculatura anormal, consistindo em arteríolas coronárias intramurais com parede espessada (por hipertrofia da média), conduz a diminuição do lúmen coronário e capacidade vasodilatadora reduzida. Por outro lado, há desequilíbrio entre a massa ventricular esquerda aumentada e o fluxo coronário, com diminuição do fluxo de reserva e aumento da resistência vascular coronária devido a aumento da tensão parietal diastólica, secundária a perturbação do relaxamento e enchimento ventricular.^(1,18,23)

O “*bridging*” miocárdico, presente quando um segmento de uma coronária epicárdica *major* tem um percurso intramural, pode também ser responsável por isquémia na MCH. A frequência na população geral não está definitivamente estabelecida (1,5 a 16% por coronariografia)⁽²⁴⁾ mas é mais frequente em doentes com MCH (até 30%, também por coronariografia).⁽²⁵⁾ O diagnóstico é tradicionalmente estabelecido quando a compressão sistólica do segmento intramiocárdico é visualizado na coronariografia ou ultrassonografia intravascular.⁽²⁶⁾ A angioTC cardíaca oferece vantagens no diagnóstico pois, além de não ser invasiva, permite avaliação do segmento intramiocárdico tanto na sístole como na diástole (mesmo na ausência de compressão e diminuição do calibre do lúmen no momento da aquisição das imagens) e pode demonstrar a sua profundidade e comprimento.⁽²⁷⁾

A MCH tem um espectro clínico variável, desde formas assintomáticas até casos que evoluem com insuficiência cardíaca grave. No

referred to as an “ace of spades” configuration, and the electrocardiogram shows giant negative T waves in the precordial leads⁽¹¹⁾. These can be labile and may even disappear over time^(12,21,22).

Apical HCM is less common in western countries (1-7% of HCM patients) but is less benign^(5,18-20). Its manifestations (clinical, electrocardiographic, arrhythmogenic, ischemic and morphological) can be similar to most HCM cases, and are more frequent with advancing age^(18,22). Moreover, this form has an increased risk of infarction and apical aneurysm⁽⁶⁵⁾. The second case presented is of a patient with apical HCM and apical aneurysm, probably the result of previous silent necrosis.

Myocardial ischemia as a manifestation of HCM can be due to various factors, besides concomitant coronary atherosclerosis. The presence of abnormal microvasculature, with intramural coronary arterioles having thickened walls due to medial hypertrophy, leads to reduced lumen diameter and hence a decline in vasodilator capacity. At the same time, there is an imbalance between increased LV mass and coronary flow, with impaired flow reserve and raised coronary vascular resistance due to increased diastolic wall tension secondary to impaired ventricular relaxation and filling.^(1,18,23)

Myocardial bridging, in which a segment of a major epicardial coronary artery has an intramural course, can also be the cause of ischemia in HCM. Its prevalence in the general population has not been definitively established (1.5 to 16% by coronary angiography)⁽²⁴⁾, but it is more common in patients with HCM (up to 30% by angiography)⁽²⁵⁾. Diagnosis is traditionally made when systolic compression of the intramyocardial segment is detected on coronary angiography or intravascular ultrasound⁽²⁶⁾. Cardiac CTA has advantages for diagnosis since, besides being non-invasive, it can assess the intramyocardial segment in both systole and diastole (even in the absence of compression and reduction in lumen diameter at the time of image acquisition) and can determine its depth and length⁽²⁷⁾.

The clinical spectrum of HCM ranges from absence of symptoms to cases that evolve to severe heart failure. However, the most devastating aspect of its natural history is its association with sudden cardiac death in young adults, including trained athletes, with an annual mortality rate of 1-1.4%^(1,3,18).

Rev Port Cardiol
Vol. 28 Julho/Agosto 09 / July/August 09

entanto, o componente mais devastador da sua história natural é a possibilidade de originar morte súbita e inesperada em indivíduos jovens, incluindo atletas treinados, tendo uma taxa de mortalidade anual de 1-1.4%.^(1,3,18)

A implantação de CDI como prevenção de arritmias malignas em doentes com MCH deve ser considerada quando está presente pelo menos um dos seguintes factores de risco: paragem cardíaca prévia, TV espontânea (mantida ou não mantida), história familiar de morte súbita, síncope inexplicada, espessura da parede ventricular esquerda ≥ 30 mm e evolução anormal da pressão arterial na prova de esforço (indicação classe IIa, nível de evidência C). Esta é uma população de alto risco, onde a mortalidade anual pode chegar aos 6%⁽²⁰⁾. No primeiro caso apresentado, a demonstração da presença de MCH em doente com história de síncope que colocou a indicação para a implantação de um CDI.

CONCLUSÃO

Nos casos apresentados a AngioTC cardíaca permitiu uma delimitação adequada da espessura miocárdica em todos os segmentos do ventrículo esquerdo, bem como avaliação das cavidades cardíacas. Isto permitiu estabelecer o diagnóstico de MCH, num doente como achado e noutro confirmando a suspeita estabelecida por ecocardiograma. Para além disso, por ter permitido uma coronariografia não invasiva, pôde-se excluir doença coronária significativa, principal indicação para este exame.⁽²⁹⁾

Assim, a AngioTC pode ter um papel determinante no diagnóstico de MCH em casos de localizações atípicas da hipertrofia, como localizações apicais. Permite uma avaliação coronária não invasiva, útil como diagnóstico diferencial e na avaliação pré-operatória nos doentes com indicação cirúrgica. Finalmente, a miocardiopatia hipertrofica pode ser um achado em doentes que efectuem AngioTC cardíaca por outros motivos, podendo determinar alterações de terapêuticas e / ou de seguimento.

Implantation of an ICD as a preventive measure against malignant arrhythmias should be considered in HCM patients with any of the following risk factors: previous cardiac arrest, spontaneous ventricular tachycardia (sustained or non-sustained), family history of sudden death, unexplained syncope, LV wall thickness ≥ 30 mm, or abnormal blood pressure changes during exercise testing (class IIa recommendation, level of evidence C). Annual mortality in this high-risk population can reach 6%⁽²⁰⁾. In the first case presented, evidence of HCM in a patient with a history of syncope constituted an indication for ICD implantation.

CONCLUSION

In the cases presented, cardiac CTA was able to determine myocardial thickness in all LV segments, as well as assessing the cardiac chambers. This led to detection of HCM in one patient and confirmation of suspected HCM based on echocardiography in the other. In addition, as a form of non-invasive coronary angiography, it also excluded the presence of significant CAD, the main indication for this type of exam⁽²⁹⁾.

Computed tomography angiography can thus make an important contribution in the diagnosis of atypical forms of HCM, such as apical hypertrophy. It enables non-invasive assessment of the coronary arteries, which is useful for differential diagnosis and pre-operative evaluation in patients with indication for surgery. Finally, cardiac CTA performed for other reasons may detect hypertrophic cardiomyopathy, and thus lead to modification of therapy and/or follow-up.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

PEDRO JERÓNIMO SOUSA
Hospital de Santa Cruz
R. Prof. Reinaldo dos Santos
2795-523 Carnaxide – Portugal
Tel: +351 21 0433000
Fax: +351 214 188 095
e-mail: p.jeronimosousa@gmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(9):1687-713.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. Echocardiographic Analysis of 4111 Subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 1995;92:785-789.
3. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy - A Systematic Review. *JAMA* 2002;287(10):1308-1320.
4. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, et al. Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855-861.
5. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645-649.
6. Ghersin E, Lessick J, Litmanovich D, Engel A, Reisner S. Comprehensive multidetector CT assessment of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol* 2006; 79(948):e200-4.
7. Teare D. Asymmetrical Hypertrophy of the Heart in Young Adults. *Br Heart J* 1958;20(1):1-3.
8. Richard P, Charron P, Carrier L. Hypertrophic Cardiomyopathy: Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. *Circulation* 2003;107:2227-32.
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807-16.
10. Monteiro S, Costa S, Monteiro P et al. Miocardiopatia Hipertrofica - Estado da Arte em 2007. *Rev Port Cardiol* 2008;27(5):625-37.
11. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy – Chapter 65. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders, 2008:1763-74.
12. Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L et al. Gene Mutations in Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(18):2805-11.
13. Charron P, Dubourg O, Desnos M et al. Diagnostic Value of Electrocardiography and Echocardiography for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy in a Genotyped Adult Population. *Circulation* 1997;96(1):214-9.
14. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-57.
15. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D et al. Tissue Doppler Imaging Consistently Detects Myocardial Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Provides a Novel Means for an Early Diagnosis Before and Independently of Hypertrophy. *Circulation* 2001;104(2):128-30.
16. Maron BJ, Niimura H, Casey SA et al. Development of Left Ventricular Hypertrophy in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by Cardiac Myosin-Binding Protein C Gene Mutations. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):315-21.
17. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ et al. Sarcomere Protein Gene Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy of the Elderly. *Circulation* 2002;105(4):446-51.
18. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A et al. Long-Term Outcome in Patients With Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):638-45.
19. Kitaoka H, Doi Y, Casey SA, Hitomi N, Furuno T, Maron BJ. Comparison of Prevalence of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy in Japan and the United States. *Am J Cardiol* 2003;92(10):1183-6.
20. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic Spectrum and Patterns of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy: Morphologic Observations and Significance As Assessed by Two-Dimensional Echocardiography in 600 Patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(7):1699-708.
21. Koga Y, Katoh A, Matsuyama K et al. Disappearance of Giant Negative T Waves in Patients With the Japanese Form of Apical Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(7):1672-8.
22. Abinader EG, Sharif D, Shefer A, Naschitz J. Novel Insights into the Natural History of Apical Hypertrophic Cardiomyopathy during Long-Term Follow-Up. *Isr Med Assoc J* 2002;4(3):166-9.
23. Maron BJ, Spirito P. Implications of Left Ventricular Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81(11):1339-44.
24. Alegria JR, Herrmann J, Holmes DR, Lerman A, Rihal CS. Myocardial bridging. *Eur Heart J* 2005;26(12):1159-68.
25. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ, Tajik AJ, Holmes DR. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):889-94.
26. Ko SM, Choi JS, Nam CW, Hur SH. Incidence and clinical significance of myocardial bridging with ECG-gated 16-row MDCT coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24(4):445-52.
27. Hazirolan T, Canyigit M, Karcaaltincaba M et al. Myocardial Bridging on MDCT. *Am J Roentgenol* 2007;188(4):1074-80.
28. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(21):e1-e62.
29. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements. *Eur Heart J* 2008;29(4):531-56.

ARTIGO 7/ MANUSCRIPT 7:

Cardiology in the Young 2011; Page 1 of 2
doi:10.1017/S1047951111000151

© Cambridge University Press, 2011

Images in Congenital Cardiac Disease

Anomalous origin of the right coronary artery from the pulmonary artery

Catarina Sousa,¹ Pedro Gonçalves,² Isabel Ribeiro³

¹Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Pulido Valente; ²Hospital Luz, Lisbon; ³Centro de Medicina Médico-Dentária, Portalegre, Portugal

Keywords: Cardiac imaging; congenital cardiac disease; right coronary artery

Received: 28 November 2010; Accepted: 30 December 2010

Case report

A 57-YEAR-OLD WOMAN PRESENTED WITH ATYPICAL complaints of fatigue. Her past medical history and physical examination were unremarkable. Electrocardiogram and echocardiogram were normal.

Treadmill exercise testing was positive for ischaemia and myocardial perfusion scan was suggestive of mild anterior wall ischaemia, more pronounced in the apical segment. Cardiac catheterisation revealed a preserved ejection fraction (70%), no abnormal wall kinetics and no significant lesions in the left main, left descendant, and circumflex arteries. The right coronary artery was not catheterised, but contrast medium injection in the left main artery filled the right coronary artery retrogradely into (apparently) the left coronary sinus.

Computed tomographic coronary angiography was performed with a 64-slice scanner and the intravenous contrast medium injection showed the right coronary artery arising from the pulmonary trunk and being filled retrogradely from the left coronary circulation – no significant atherosclerotic lesions were identified (Fig 1). With a heart rate of 83 beats per minute and the use of electrocardiographic pulsing and 100 kilovolts, it was possible to perform low-radiation dose cardiac computed tomography at 4,1 milisievert.

A stress echocardiogram with dobutamine and atropine was negative for ischaemia.

The patient has been asymptomatic and is under beta-blocker; the decision not to intervene surgically was taken as no ischaemia from the right coronary artery territory is demonstrable.

Correspondence to: C. Sousa, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Pulido Valente, Alameda Linhas Torres 117, 1769-001 Lisboa, Portugal. Tel: 00351-217548000; E-mail: sousa.cat@gmail.com

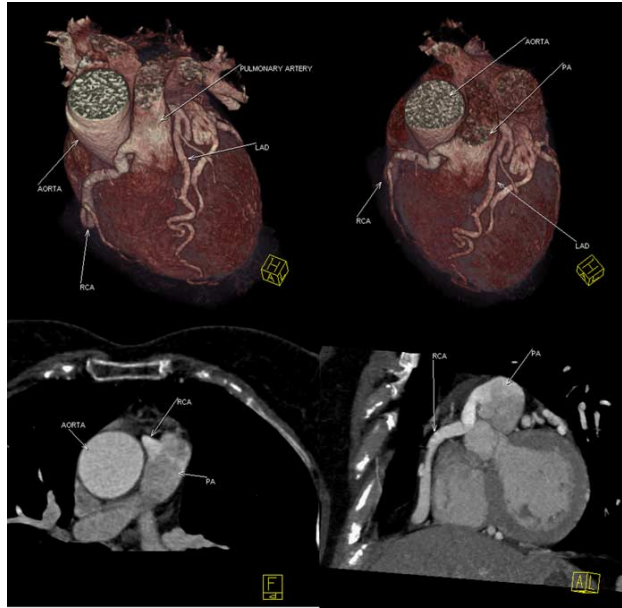


Figure 1.
The top two images represent volume-rendering technique reconstructions and the bottom two images are maximum intensity projection – the right coronary artery can be seen arising from the pulmonary trunk.

ARTIGO 8/ MANUSCRIPT 8:

Document downloaded from <http://http://www.elsevier.pt>, day 17/03/2013. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Rev Port Cardiol. 2012;31(6):455–458



Revista Portuguesa de
Cardiologia
Portuguese Journal of **Cardiology**
www.revportcardiol.org



CASE REPORT

Anomalous origin of left coronary artery: A malignant interarterial variant with a benign clinical course[☆]

Maria Salomé Carvalho^{a,*}, Pedro De Araújo Gonçalves^{a,c}, Hugo Marques^b,
Pedro Jerónimo De Sousa^a, Rita Calé^a, Helder Dores^a, Daniel Ferreira^a,
Francisco Pereira Machado^a, Ana Aleixo^c, Miguel Mota Carmo^c, José Roquette^a

^a Centro Cardiovascular, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^b Centro de Imagiologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^c Investigador do CEDOC/FCM-UNL, Centro de Estudos de Doenças Crónicas da FCM-UNL, Lisboa, Portugal

Received 3 October 2011; accepted 30 November 2011

Available online 29 May 2012

KEYWORDS

Anomalous origin of coronary arteries;
Cardiac CT;
Sudden death

PALAVRAS-CHAVE

Origem anómala das coronárias;
AngioTC cardíaca;
Morte súbita

Abstract Anomalous origin of coronary arteries represents a clinical challenge because of the anatomical variability and possible functional consequences, the pathophysiological mechanisms involved, and the lack of large published series that would provide evidence to guide the clinical and therapeutic approach. The authors describe the case of a 55-year-old male patient with a long history of atypical chest pain who was considered to have a low to intermediate likelihood of coronary artery disease. Therefore, and also bearing in mind his physical limitations (congenital left leg atrophy), he was referred for cardiac CT to rule out coronary artery disease. The exam showed a left coronary artery arising from the right coronary cusp and with an interarterial course, between the aorta and pulmonary trunk. Although this is a potentially malignant anatomical variant with surgical indication, a conservative approach was chosen, considering the late diagnosis and particular risk-benefit profile.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

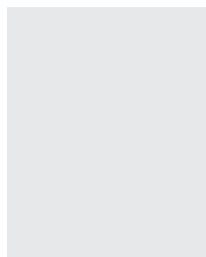
Origem anómala da coronária esquerda: variante interarterial maligna com evolução clínica benigna

Resumo A origem anómala das artérias coronárias constitui um importante desafio clínico pela variabilidade anatómica, possíveis repercussões funcionais, mecanismos fisiopatológicos implicados e também pela ausência de grandes séries na literatura que forneçam sólida evidência científica para a sua orientação clínica e terapêutica.

[☆] Please cite this article as: Carvalho, S., et al. Origem anómala da coronária esquerda: variante interarterial maligna com evolução clínica benigna. Rev Port Cardiol 2012. doi:10.1016/j.repc.2011.11.010

* Corresponding author.

E-mail address: mariasalomecarvalho@gmail.com (M.S. Carvalho).



Os autores descrevem o caso de um doente de 55 anos, com antecedentes de hipertensão, dislipidemia e atrofia congénita da perna esquerda, que se apresentou com quadro de dor retroesternal atípica com um ano de evolução. Tendo em conta os fatores de risco cardiovasculares e exames complementares de diagnóstico previamente realizados, considerou-se ser um doente com probabilidade baixa a intermédia de doença coronária. Assim, e pela sua limitação funcional, realizou angioTC cardíaca que revelou uma origem anómala da coronária esquerda na cúspide coronária direita e com trajeto entre a aorta e a artéria pulmonar. Embora esta seja uma variante anatómica com potencial evolução maligna, optou-se por uma atitude conservadora após ponderação do risco-benefício no contexto clínico deste doente.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Introduction

Coronary artery anomalies are the third leading cause of sudden death in young athletes¹; their incidence in healthy individuals is estimated at 0.3–1%.²

Various different anomalies have been described, and classifications have been proposed based on anatomy (anomalies of origin, course and termination) and on prognosis (with or without clinical significance).² With regard to the latter, most anomalies have no clinical significance and thus require no specific treatment.³

However, congenital coronary artery fistulas, myocardial bridging and anomalous origin in the pulmonary artery can be associated with malignant evolution.

Another potentially serious anomaly is origin of a coronary artery from the contralateral coronary sinus, which can lead to myocardial ischemia and sudden death when it courses between the aorta and pulmonary artery (interarterial course). Other courses—retroaortic, prepulmonary and subpulmonary, and septal—are considered benign.^{4,5}

Origin of the left coronary artery in the right sinus of Valsalva is rare, with an estimated incidence of 0.09–0.11% in patients undergoing coronary angiography,⁶ but it is frequently associated with sudden cardiac death during intense physical activity and in adolescents and young adults, half of whom were previously asymptomatic.^{7,8} An interarterial course is seen in most of these patients⁹; their poor prognosis may be due to the acute angle of the artery from the ostium, stretching of the intramural segment, or compression between the commissure of the right and left coronary cusps.⁵

Cardiac CT angiography is a recent and valuable complementary exam that has high spatial resolution and provides three-dimensional views of the coronary arteries, with better definition of their origin and proximal portion, course, and relations with other cardiac structures than conventional angiography.¹⁰ The increasing popularity of this technique has greatly improved detection of coronary artery anomalies, which has made clinical decision-making more difficult, since there is, and is unlikely to be, sufficient evidence on which to base therapeutic strategies in doubtful cases such as the one presented.

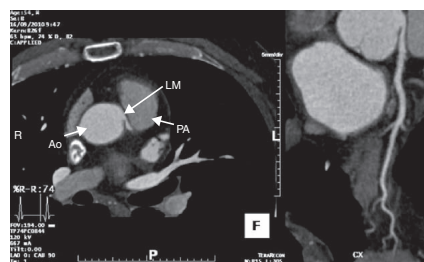


Figure 1 Multiplanar reconstruction. Ao: aorta; PA: pulmonary artery; LM: left main.

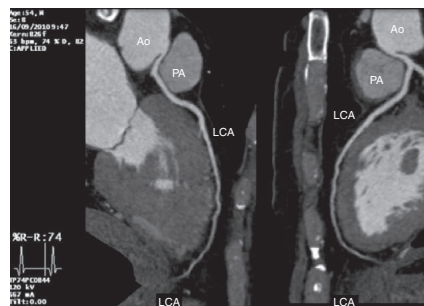


Figure 2 Multiplanar reconstruction. Ao: aorta; PA: pulmonary artery; LCA: left coronary artery.

Case report

A 54-year-old male patient was assessed in the cardiology outpatient clinic for atypical chest pain of about one year's evolution. He reported no other relevant cardiovascular symptoms, including fatigue, dyspnea, palpitations or syncope.

His cardiovascular risk factors included hypertension and dyslipidemia; he also had congenital left leg atrophy. He was

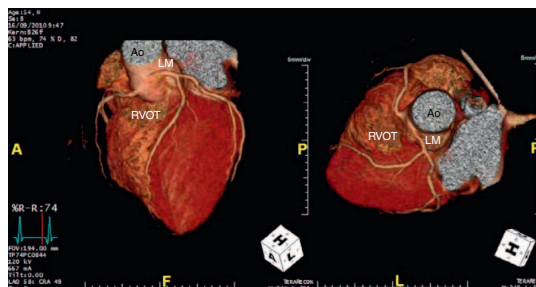


Figure 3 Volume-rendering technique. Ao: aorta; RVOT: right ventricular outflow tract; LM: left main.

medicated with simvastatin, propranolol, candesartan and aspirin.

The electrocardiogram showed sinus rhythm with incomplete right bundle branch block but no other significant alterations. He had undergone myocardial perfusion scintigraphy with adenosine a year before, which was negative for ischemia.

To clarify the clinical picture and since he was considered to have a low to intermediate likelihood of coronary artery disease, and also bearing in mind his physical limitations, he was referred for cardiac CT to rule out coronary artery disease. The exam showed a left coronary artery arising from the right coronary cusp and with an interarterial course, between the aorta and pulmonary trunk (Figures 1–3). No coronary plaque was detected and his calcium score was 0.

Given the clinical context of his age (54 years) and absence of typical angina or syncope, it was decided to perform ischemia testing. Although imaging exams such as dobutamine stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy and magnetic resonance imaging have higher sensitivity and specificity for ischemia testing, treadmill exercise testing was chosen in order to determine the patient's actual maximum functional capacity. Beta-blocker therapy was suspended for the test.

The patient achieved maximal exercise (3 min 12 s with the Bruce protocol), reaching the maximum predicted heart rate with no angina or ST-segment alterations suggestive of ischemia, and with no arrhythmias. In the light of this result, it was decided to keep the patient under clinical surveillance with no referral for cardiac surgery.

Discussion

Although there is still disagreement on the subject, some guidelines recommend surgical coronary revascularization in patients with anomalous left coronary artery arising from the right sinus of Valsalva and coursing between the aorta and pulmonary artery (class I recommendation, level of evidence B in the ACC/AHA guidelines for the management of adults with congenital heart disease).¹¹ When the right coronary has an anomalous origin, ischemia testing is recommended before referral for surgical correction (class I recommendation, level of evidence B).

However, this case had some unusual aspects: the patient was older than the age-group most affected; he had no symptoms that were unequivocally associated with anomalous origin of the coronary arteries, particularly typical exertional angina or history of syncope; and no ischemia was documented on exercise testing, in which the patient achieved the limit of his functional capacity (maximum predicted heart rate) without the effect of beta-blockers. The patient's congenital left leg atrophy may paradoxically have had a protective effect by preventing him from performing strenuous exercise, which can trigger malignant arrhythmias in this situation.

Therefore, considering all factors, it was decided that the risk-benefit ratio favored a conservative approach.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med.* 2003;349:1064–75.
2. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation.* 2002;105:2449–54.
3. Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, et al. Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: "high-risk" abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J.* 1997;133:428–35.
4. Frommelt PC, Frommelt MA, Tweddell JS. Prospective echocardiographic diagnosis and surgical repair of anomalous origin of a coronary artery from the opposite sinus with an interarterial course. *JACC.* 2003;42:148–54.
5. Bunce NH, Lorenz CH, Keegan J, et al. Coronary artery anomalies: assessment with free-breathing three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology.* 2003;227:201–8.
6. Chaitman BR, Lesperance J, Saltiel J, Bourassa MG. Clinical, angiographic, and hemodynamic findings in patients with anomalous origin of the coronary arteries. *Circulation.* 1976;53:122–31.
7. Frescura C, Basso C, Thiene G, et al. Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an

- autopsy population of congenital heart disease. *Hum Pathol.* 1998;29:689–95.
8. Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:640–7.
 9. Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Bemis CE. Anomalous aortic origin of coronary arteries. *Circulation.* 1978;58:606–15.
 10. Kim SY, Seo JB, Kyung-Hyun D, et al. Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiographic correlation. *Radiographics.* 2006;26:317–34.
 11. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: executive summary. *Circulation.* 2008;118:2395–451.

ARTIGO 9/ MANUSCRIPT 9:

Document downloaded from <http://www.elsevier.pt>, day 17/03/2013. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Rev Port Cardiol. 2013;32(1):59-62



Revista Portuguesa de
Cardiologia
Portuguese Journal of **Cardiology**
www.revportcardiol.org



CASE REPORT

**Marfan syndrome with ascending aortic aneurysm:
Value of cardiac computed tomography**

Pedro Jerónimo Sousa^{a,*}, Pedro Araújo Gonçalves^{c,d}, Sérgio Boshoff^b,
Hugo Marques^c, Salomé Carvalho^a, João Moradas Ferreira^b, Miguel Mota Carmo^d,
Ana Aleixo^d, José Pedro Neves^b, Miguel Mendes^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Cirurgia Cardio-Torácica, Hospital de Santa Cruz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^c Centro de Imagiologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^d CEDOC – Centro de Estudos de doenças Crónicas – FCM-UNL, Lisboa, Portugal

Received 31 January 2012; accepted 2 May 2012

KEYWORDS

Cardiac CT;
Marfan syndrome;
Aortic aneurysm

Abstract We report the case of a 40-year-old man with known Marfan syndrome who presented with severe aortic valve regurgitation secondary to significant aortic root dilatation. To rule out coronary artery disease and to evaluate the rest of the thoracic aorta before surgery, cardiac computed tomography (CT) was performed. A brief review of the literature shows how cardiac CT can, in selected cases, rule out coronary artery disease before non-coronary cardiothoracic surgery.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

PALAVRAS-CHAVE

AngioTC cardíaca;
Síndrome de Marfan;
Aneurisma da aorta

Síndrome de Marfan com aneurisma da aorta ascendente – importância da angioTC cardíaca

Resumo Descrevemos o caso de um doente de 40 anos de idade com Síndrome de Marfan, que apresenta regurgitação valvular aórtica grave, secundária a dilatação severa da raiz aórtica. Para excluir a presença de doença coronária e estudar os restantes segmentos aórticos antes da cirurgia, foi realizada uma angioTC cardíaca. Uma breve revisão da literatura demonstra como, em determinados contextos, a angioTC cardíaca pode ter vantagens na exclusão de doença coronária antes de cirurgia cardio-torácica não coronária.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Corresponding author.

E-mail address: p965675551@gmail.com (P.J. Sousa).

0870-2551/\$ - see front matter © 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.05.019>

Case report

We report the case of a 40-year-old man with no known cardiovascular risk factors who was diagnosed with Marfan syndrome at the age of 32. His medical history included gastroesophageal reflux syndrome and previous ophthalmic surgery for lens dislocation and orthopedic surgery on the tibial-tarsal joints. He was being medicated with bisoprolol and pantoprazole.

For the previous six months he had presented worsening exercise dyspnea and had marked limitation in activity due to symptoms (NYHA class II–III).

The echocardiogram showed severe aortic valve regurgitation secondary to significant aortic root dilatation (64 mm diameter at the Valsalva sinus) and left ventricular dilatation, but with normal systolic function.

To exclude coronary artery disease and simultaneously to evaluate the rest of the thoracic aorta, cardiac computed tomography (CT) was performed (including the thoracic aorta). This exam ruled out coronary artery disease (Figure 1) and confirmed the presence of significant aortic root dilatation (70 mm), the rest of the aorta being normal (Figure 2).

The patient was referred for surgery, with no need for invasive catheterization. He underwent a Bentall procedure with implantation of an aortic conduit and a prosthetic aortic valve (29 mm St. Jude). There were no complications after surgery, the echocardiogram showing the prosthetic aortic valve with normal motion and the conduit functioning correctly. The patient was discharged six days later and warfarin was added to his medication.

At 6-month follow-up the patient was asymptomatic and free from cardiovascular events.

Discussion

Marfan syndrome is the most common inherited multi-systemic disorder of connective tissue, with a reported incidence of 2-3 per 10000 population, without gender, racial, or ethnic predilection.¹ Its cardiovascular features were first outlined by McKusick in 1955²; according to the current diagnostic criteria major cardiovascular manifestations include dilatation of the ascending aorta, with or without dissection.³

In the presence of ascending aorta dilatation, prophylactic surgery is recommended when the diameter of the ascending aorta at the aortic sinuses reaches 4.5 cm, or in some cases even less (when there is a family history of aortic dissection, in the presence of rapid aortic dilatation or severe aortic valve regurgitation, or when a valve-sparing operation is possible).^{1,4}

In the case reported, the presence of severe aortic root dilatation (>60 mm) with associated aortic valve regurgitation was a clear indication for surgery.

Although the patient had no angina, obstructive coronary artery disease was ruled out prior to aortic surgery. This evaluation should be performed in asymptomatic male patients over the age of 40 or postmenopausal women, and is also indicated for patients with previous coronary artery disease, symptoms of left ventricular dysfunction, presumed ischemic mitral regurgitation or one or more cardiovascular risk factor.⁴

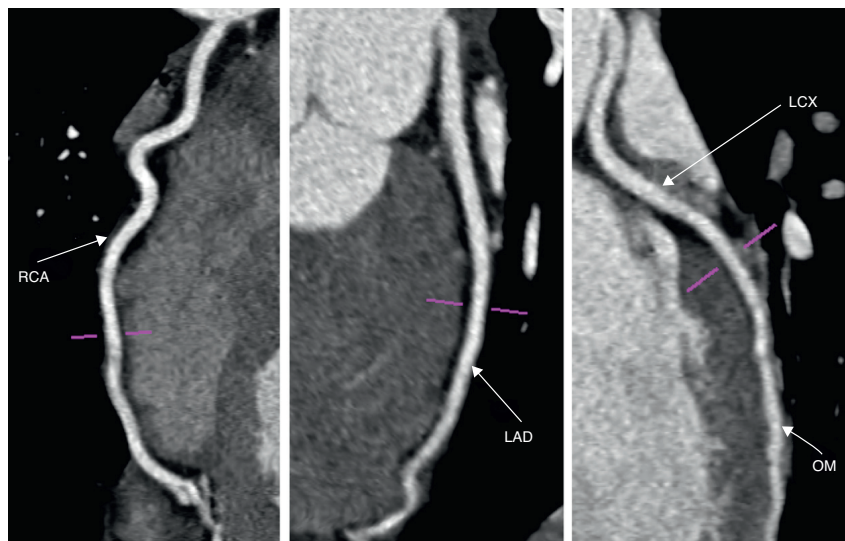


Figure 1 Cardiac computed tomography: multiplanar reconstructions ruling out significant coronary artery disease. LAD: left anterior descending artery; LCX: left circumflex artery; OM: obtuse marginal artery; RCA: right coronary artery.

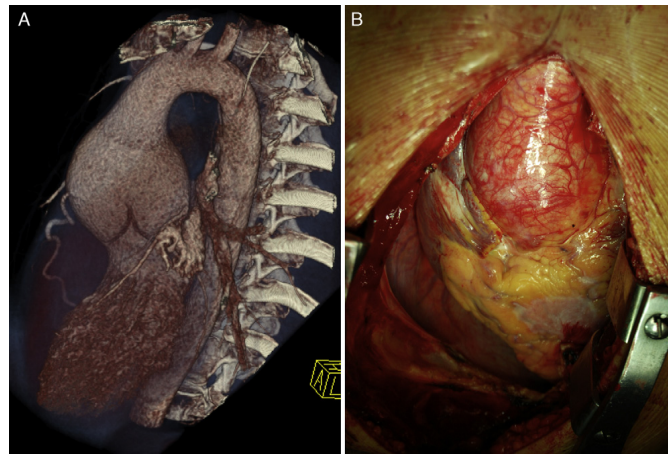


Figure 2 Aortic root dilatation seen in cardiac computed tomography volume-rendered image (A) and in intraoperative photograph (B).

Traditionally, the study of coronary artery anatomy is performed through invasive angiography. However, this can also be safely done with cardiac CT^{5,6} taking advantage of the high negative predictive value of this exam⁶; this is one indication for which cardiac CT can replace invasive angiography.⁷

This approach can be applied to a high percentage of patients when study of coronary artery anatomy is indicated prior to valvular or aortic surgery, as it is more convenient and less invasive than invasive coronary angiography. Furthermore, some patient subsets may derive greater benefit from this approach, when there is higher iatrogenic potential (such as in the presence of aortic dissection or aortic valve thrombus/vegetations) or when coronary catheterization would be difficult (such as in the presence of aortic root dilatation or anomalous coronary artery origin). In these cases, cardiac CT, avoiding the need for potential prolonged invasive cardiac catheterization, reduces not only radiation and contrast doses, but also the risk of complications. Among the latter, aortic dissection has been described as a rare (0.04%) but serious complication of cardiac catheterization and was found to be associated with the use of non-conventional catheters.⁸

The risk of contrast-induced nephropathy should be weighed when coronary angiography is considered. Since there are no differences in the contrast dose used in coronary angiography performed invasively or by cardiac CT,⁹ this risk should be similar with both techniques.

In the case reported, there were two risk factors for complications with invasive coronary angiography: the presence of aortic root dilatation and severe aortic valve regurgitation. This favored the choice of cardiac CT to study the cardiac anatomy, which was safe, ruled out coronary artery disease and simultaneously provided detailed anatomy of the thoracic aorta.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data and that all the patients included in the study received sufficient information and gave their written informed consent to participate in the study.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33:7–39.
2. McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's Syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation.* 1955;11:321–42.
3. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–85.
4. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:230–68.

5. Bettencourt N, Rocha J, Carvalho M, et al. Multislice computed tomography in the exclusion of coronary artery disease in patients with presurgical valve disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:306–13.
6. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:531–56.
7. Gonçalves PA, Marques H. Cardiac CT: the end of invasive coronary angiography as a diagnostic procedure? *Rev Port Cardiol*. 2009;28:825–42.
8. Gómez-Moreno S, Manel Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Iatrogenic dissection of the ascending aorta following heart catheterisation: incidence, management and outcome. *EuroIntervention*. 2006;2:197–202.
9. Ehara M, Kawai M, Surmely JF, et al. Diagnostic accuracy of coronary in-stent restenosis using 64-slice computed tomography: comparison with invasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:951–9.

ARTIGO 10/ MANUSCRIPT 10:

Model
REPC-286; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

Rev Port Cardiol. 2013;xxx(xx):xxx-xxx



Revista Portuguesa de
Cardiologia
Portuguese Journal of **Cardiology**
www.revportcardiol.org



ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry

Miguel Borges Santos*, Ferreira António Miguel, de Araújo Goncalves Pedro, Luís Raposo, Rui Campante Teles, Manuel Almeida, Miguel Mendes

Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal

Received 5 September 2012; accepted 1 November 2012

KEYWORDS

Coronary angiography;
Chest pain/diagnosis;
Stable angina;
Myocardial ischemia

Abstract

Introduction and Objectives: The purpose of this study was to assess the diagnostic yield of current referral strategies for elective invasive coronary angiography (ICA).

Methods: We performed a cross-sectional observational study of consecutive patients without known coronary artery disease (CAD) undergoing elective ICA due to chest pain symptoms. The proportion of patients with obstructive CAD (defined as the presence of at least one $\geq 50\%$ stenosis on ICA) was determined according to the use of noninvasive testing.

Results: The study population consisted of 1892 individuals (60% male, mean age 64 ± 11 years), of whom 1548 (82%) had a positive noninvasive test: exercise stress test (41%), stress myocardial perfusion imaging (36%), stress echocardiogram (3%) or coronary computed tomography angiography (3%). Referral without testing occurred in 18% of patients. The overall prevalence of obstructive CAD was 57%, higher among those with previous testing (58% vs. 51% without previous testing, $p=0.026$) and when anatomic rather than functional tests were used (81.3% vs. 57.1%, $p=0.001$). A positive test and conventional risk factors were all independent predictors of obstructive CAD, with adjusted odds ratios (95% confidence interval) of 1.34 (1.03–1.74) for non-invasive testing, 1.05 (1.04–1.06) for age, 3.48 (2.81–4.29) for male gender, 1.86 (1.32–2.62) for current smoking, 1.74 (1.38–2.20) for diabetes, 1.30 (1.04–1.62) for hypercholesterolemia, and 1.39 (1.08–1.80) for hypertension.

Conclusions: More than 40% of patients without known CAD undergoing elective ICA did not have obstructive lesions, even though four out of five had a positive noninvasive test. These exams were relatively weak gatekeepers; functional tests were more often used but appeared to be outperformed by the anatomic test.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Corresponding author.
E-mail address: c.miguel.santos@gmail.com (M. Borges Santos).

Please cite this article in press as: Borges Santos M, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry. Rev Port Cardiol. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.008>

PALAVRAS-CHAVE

Angiografia coronária;
Dor
torácica/diagnóstico;
Angina estável;
Isquemia miocárdica

Rendimento das atuais estratégias de referência para coronariografia eletiva por suspeita de doença coronária—análise do registo ACROSS

Resumo

Introdução e objetivos: O objetivo do estudo foi avaliar o rendimento das atuais estratégias de referência eletiva para coronariografia invasiva.

Métodos: Estudo transversal de indivíduos consecutivos sem doença coronária conhecida submetidos a coronariografia por dor torácica. Determinação da prevalência de doença coronária obstrutiva (definida pela presença de pelo menos uma estenose $\geq 50\%$ de acordo com a utilização de testes não-invasivos para despiste de cardiopatia isquémica.

Resultados: Foram avaliados 1892 indivíduos (60% homens, idade média 64 ± 11 anos), dos quais 1548 (82%) tinham um teste não-invasivo positivo: prova de esforço (41%), cintigrafia de perfusão miocárdica (36%), ecocardiograma de stress (3%) e angiografia coronária por tomografia computadorizada (3%). Ocorreu referência sem teste prévio em 18% dos doentes. A prevalência global de doença obstrutiva foi 57%, sendo mais elevada nos doentes submetidos a testes não-invasivos (58% versus 51% nos doentes sem testes prévios, $p = 0,026$) e naqueles em que o teste era anatómico versus funcional (81,3% versus 57,1%, $p = 0,001$). Um teste não-invasivo positivo e fatores de risco convencionais foram preditores independentes de doença obstrutiva, com *odds-ratio* ajustado (intervalo confiança 95%) de: teste não-invasivo 1,34 (1,03-1,74), idade 1,05 (1,04-1,06), sexo masculino 3,48 (2,81-4,29), tabagismo ativo 1,86 (1,32-2,62), diabetes 1,74 (1,38-2,20), hipercolesterolemia 1,30 (1,04-1,62) e hipertensão 1,39 (1,08-1,80).

Conclusões: Mais de 40% dos doentes sem doença coronária conhecida que realizam coronariografia eletiva não têm doença obstrutiva, apesar de quatro em cada cinco ter um teste não-invasivo positivo. Estes testes são *gatekeepers* relativamente fracos; os funcionais foram utilizados mais frequentemente mas o anatómico pareceu ter melhor desempenho.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

List of abbreviations

CAD	coronary artery disease
CCTA	coronary computed tomography angiography
ECG	electrocardiogram
ICA	invasive coronary angiography
SPECT	single-photon emission computed tomography

Methods

Population

This was an observational, cross-sectional study performed at a single hospital center serving an urban population of 900 000 inhabitants in Lisbon, Portugal. The study population consisted of all patients referred for elective ICA for evaluation of chest pain symptoms between January 2006 and November 2010. Patients' referral for ICA and the decision to perform previous noninvasive testing, including the testing modality, were left to the discretion of attending physicians. Noninvasive testing was performed mostly at private practice facilities.

The modalities of noninvasive testing were exercise electrocardiogram (ECG) stress testing, stress myocardial single-photon emission computed tomography (SPECT), stress echocardiography and coronary computed tomography angiography (CCTA). 'Ischemic changes' on the resting ECG were not considered noninvasive testing. The following exclusion criteria were applied sequentially: non-elective setting (acute coronary syndrome), previously known CAD (defined as previous acute coronary syndrome, revascularization procedure or documented coronary stenosis $\geq 50\%$ on previous ICA), preoperative evaluation, presenting symptom other than chest pain, negative noninvasive test result and incomplete information on patients' clinical characteristics or ICA result.

Introduction

The evaluation of patients with suspected coronary artery disease (CAD) is based on clinical assessment, often supplemented by noninvasive tests which serve as gatekeepers for invasive coronary angiography (ICA).¹⁻³ ICA is the diagnostic gold standard for CAD but is costly, has limited availability and carries a risk of complications related to its invasive nature.⁴ The aims of performing noninvasive testing in this setting include minimizing unnecessary risks and costs, and identifying patients who will benefit from revascularization. However, despite the frequent use of noninvasive testing, a significant proportion of patients undergoing ICA do not have obstructive CAD or are not eligible for revascularization.^{5,6} The purpose of this study was to assess current patterns of noninvasive testing and to appraise their diagnostic yield among symptomatic patients undergoing ICA for suspected CAD.

Please cite this article in press as: Borges Santos M, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry. Rev Port Cardiol. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.008>

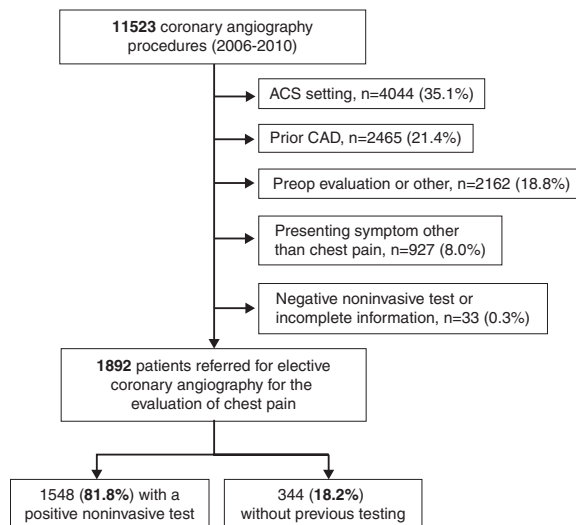


Figure 1 Selection of the study population. ACS: acute coronary syndrome; CAD: coronary artery disease; preop: preoperative.

Patient evaluation

Data on demographic characteristics, cardiovascular risk factors, type of noninvasive testing and results of coronary angiography were prospectively collected in the ongoing ACROSS (Angiography and Coronary Revascularization On Santa cruz hoSpital) registry, approved by the local ethics committee. The diagnoses of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes (regardless of type, duration or current treatment) were assigned if indicated in the patients' referral letter or if the patient was being treated with anti-hypertensive or lipid-lowering drugs, oral antidiabetics or insulin. To avoid underdiagnosis, obstructive coronary was defined as a $\geq 50\%$ reduction in vessel diameter as compared to a nondiseased proximal segment. This broad definition of obstructive CAD was not used as a criterion for revascularization.

Statistical analysis

Data are presented as counts (%), medians (interquartile range) or means \pm standard deviation. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. Continuous variables were compared by means of the t test. Patients with and without obstructive CAD were compared for differences in age, gender, body mass index, prevalence of cardiovascular risk factors and use of noninvasive testing. Variables that showed significant association with obstructive CAD ($p < 0.10$) in univariate analysis were included in a binary logistic regression model to identify independent predictors. Temporal differences during the study period in the prevalence of obstructive CAD and the use of noninvasive

testing were assessed using the chi-square test for trend. A two-sided p-value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. All analyses were performed using the statistical package SPSS® version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Results

During the study period, 11 523 patients underwent ICA at our hospital. After the exclusion criteria were applied (Figure 1), 1892 patients were included in the analysis.

Most patients (81.8%, $n=1548$) were referred after a positive noninvasive test. On ICA, the overall prevalence of obstructive CAD was 56.7% (1072/1892). One-vessel, two-vessel or three-vessel/left main disease were identified in 21.1% ($n=398$), 17.1% ($n=323$) and 18.6% ($n=351$) of patients, respectively. The prevalence of obstructive CAD was lower in patients referred without previous noninvasive testing than in those with a positive test (51.2% vs. 57.9%, $p=0.026$). Myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention or referral for coronary artery bypass grafting) was performed in 46.7% ($n=883$) of patients.

Increasing age, male gender, traditional cardiovascular risk factors and positive noninvasive testing were predictors of obstructive CAD in univariate and multivariate analysis (Table 1).

There were no significant temporal differences in the prevalence of obstructive CAD during the study period, despite a significant increase in the proportion of patients undergoing noninvasive testing (Figure 2). Exercise stress testing and stress SPECT were the most used tests,

Please cite this article in press as: Borges Santos M, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry. Rev Port Cardiol. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.008>

Table 1 Population characteristics.

	Total	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		Obstructive CAD (n=1072)	No obstructive CAD (n=820)	p	Adjusted odds ratio	95% CI	p
Age, years	64±11	65.7±10.4	61.7±11.0	<0.001	1.05	1.04–1.06	<0.001
Male, n (%)	1141 (60.3%)	769 (71.7%)	372 (45.4%)	<0.001	3.48	2.81–4.29	<0.001
Body mass index, kg/m ²	28.0±3.9	27.6±3.9	28.0±4.5	0.030	0.98	0.96–1.01	0.240
Cardiovascular risk factors, %							
Hypertension	78.4%	81.3%	74.6%	<0.001	1.39	1.08–1.80	0.011
Diabetes	27.5%	32.5%	21.1%	<0.001	1.74	1.38–2.20	<0.001
Smoking	11.4%	13.2%	8.9%	0.003	1.86	1.32–2.62	<0.001
Hypercholesterolemia	69.2%	71.9%	65.7%	0.004	1.30	1.04–1.62	0.019
Previous positive noninvasive testing	81.8%	83.6%	79.5%	0.026	1.34	1.03–1.74	0.028

CAD: coronary artery disease; CI: confidence interval.

accounting for more than 90% of noninvasive testing. CCTA use increased significantly from 2006 to 2010.

The rates of obstructive coronary artery disease and myocardial revascularization according to type of noninvasive testing are presented in Figure 3. Comparing functional and anatomic tests, the prevalence of obstructive CAD (57.1% vs. 81.3%, p=0.001) was higher in the latter group.

Discussion

Diagnostic yield of the current referral strategy

In our European, urban clinical setting, less than 57% of patients referred for elective ICA for evaluation of chest pain symptoms had obstructive lesions (defined by a broad criterion of ≥50% luminal stenosis), despite the fact that four out of five patients had undergone previous testing. Noninvasive testing was frequently used but was only a weak independent predictor of obstructive CAD (OR 1.34, p=0.028). This apparently low performance of noninvasive

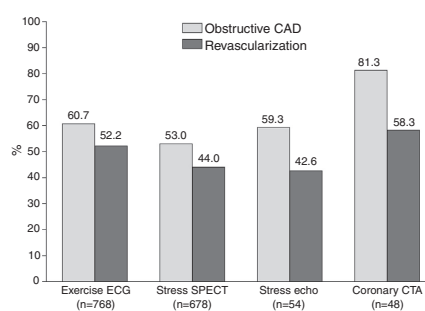


Figure 3 Rate of obstructive coronary artery disease and myocardial revascularization according to type of noninvasive testing. CAD: coronary artery disease; CTA: computed tomography angiography; ECG: electrocardiogram; Echo: echocardiogram; SPECT: single-photon emission computed tomography.

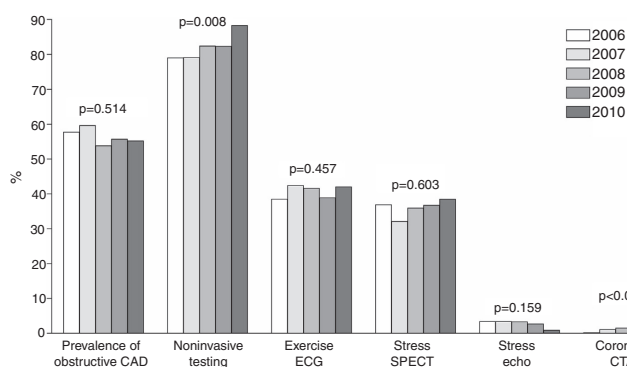


Figure 2 Trends of noninvasive testing between 2006 and 2010. CAD: coronary artery disease; CTA: computed tomography angiography; ECG: electrocardiogram; Echo: echocardiogram; SPECT: single-photon emission computed tomography.

Please cite this article in press as: Borges Santos M, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry. Rev Port Cardiol. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.008>

tests as gatekeepers for ICA has several possible explanations. One is that the performance of these tests in the “real world” is worse than that reported in the literature from large experienced centers. Another explanation would be a low pretest probability of obstructive CAD in this population, resulting in a relatively large absolute number of patients without obstructive disease undergoing ICA.⁷ A third hypothesis, supported by increasing evidence,^{6,8} is that the pretest likelihood of angiographically significant CAD may be overestimated when calculated on the basis of age, gender and chest pain characteristics in accordance with the seminal work of Diamond, Forrester and Pryor.^{9,10}

The yield of any diagnostic test depends on the pretest likelihood of the patients in whom it is used and on the way the test modifies that probability. Ideally, a positive noninvasive test should increase the probability of obstructive disease to a level that justifies performing ICA, and a negative test should reduce that likelihood to a level at which obstructive CAD can be safely ruled out. While ICA will always be performed on some patients without coronary lesions, the 2011 standards for catheterization laboratory accreditation from the Accreditation for Cardiovascular Excellence organization suggest that the incidence of non-obstructive disease in elective patients should be <40%. In the interests of individual patients and of overall healthcare cost-effectiveness, extreme rates are undesirable. Recently, Genders et al.⁶ reported a rate of obstructive CAD of 58% (ranging from 39.4% to 75.5%) in a multicenter study involving 11 European hospitals. In the USA, Patel et al.⁵ reported an overall rate of 41% of patients with obstructive CAD in the National Cardiovascular Data Registry, although this varied significantly between different centers, from 23 to 100%.¹¹ Taken together, these studies suggest that better gatekeepers are needed. Our findings are in line with both these studies, underlining the relatively low prevalence of obstructive CAD on ICA in a population with a high frequency of noninvasive testing.

We were also able to assess differences between non-invasive tests. It should be noted that our findings are mainly the result of using functional tests, particularly exercise ECG and stress SPECT, which accounted for more than 90% of testing, as gatekeepers for ICA. Although the proportion of obstructive CAD was higher in the CCTA group than for functional tests, it is uncertain whether the overall results would have been different if anatomic tests had been used more frequently. There is some evidence that CCTA may be a useful and cost-effective gatekeeper for ICA (particularly in patients with intermediate to low pretest probability), reducing the number of patients without obstructive CAD referred for invasive testing.¹²⁻¹⁹ Recent guidelines for the management of patients with chest pain from the United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommend choosing tests according to the pretest probability of CAD. Functional imaging tests are preferred for patients with 30–60% pretest probability of disease, whereas CCTA (preceded by calcium score) is the preferred method for patients with 10–29% pretest probability.²⁰ According to these guidelines, ICA should be offered as the first test to patients with pretest probabilities over 60%. Currently, there is disagreement over which type of test should be used as first line.²¹ Results from the US

National Institutes of Health-sponsored PROMISE study (a clinical endpoint-driven randomized study comparing functional studies with CCTA for the evaluation of patients with suspected CAD) will hopefully shed more light on this matter.^{22,23}

Study limitations

Several limitations of this study should be acknowledged. Since the characteristics of chest pain were not systematically assessed and recorded for each patient, it was not possible to calculate the pretest probability of CAD. Although the median age and prevalence of risk factors are compatible with a typical CAD risk population, it is not possible to ascertain whether the weak predictive power of noninvasive testing is related to its application to a population with low pretest probability. Another pitfall is related to the dichotomized classification of noninvasive tests as positive or negative for obstructive CAD. In most tests there is a continuum of ‘positivity’ which is difficult to address with this study design. It should also be emphasized that this was not a randomized trial of noninvasive testing and, as such, direct comparisons of testing vs. no testing and comparisons between noninvasive modalities should be interpreted with caution. The diagnostic performance of noninvasive testing is dependent on the pretest probability of disease, and the decision to perform noninvasive testing and the choice of the test itself depend on the physician's perception of pretest probability, which may have differed between the different diagnostic modalities applied.

Conclusions

Nearly half of patients without known CAD undergoing elective ICA due to chest pain did not have obstructive lesions, even though four out of five had a positive noninvasive test. Functional tests were by far the most commonly used gatekeepers but were relatively weak predictors of obstructive CAD and appear to be outperformed by CCTA. There is considerable room for improving the current referral strategy for ICA.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data and that all the patients included in the study received sufficient information and gave their written informed consent to participate in the study.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Please cite this article in press as: Borges Santos M, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry. *Rev Port Cardiol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.008>

References

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
2. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
3. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
4. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2170-214.
5. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886-95.
6. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316-30.
7. Diamond GA, Kaul S. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;363:93, author reply 4-5.
8. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-32.
9. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-8.
10. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993;118:81-90.
11. Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:801-9.
12. Cole JH, Chunn VM, Morrow JA, et al. Cost implications of initial computed tomography angiography as opposed to catheterization in patients with mildly abnormal or equivocal myocardial perfusion scans. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2007;1:21-6.
13. Abidov A, Gallagher MJ, Chinnaiyan KM, et al. Clinical effectiveness of coronary computed tomographic angiography in the triage of patients to cardiac catheterization and revascularization after inconclusive stress testing: results of a 2-year prospective trial. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:701-13.
14. Chow BJ, Abraham A, Wells GA, et al. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:16-23.
15. Lesser JR, Flygenring B, Knickelbine T, et al. Clinical utility of coronary CT angiography: coronary stenosis detection and prognosis in ambulatory patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:64-72.
16. Halpern EJ, Fischman D, Savage MP, et al. Decision analytic model for evaluation of suspected coronary disease with stress testing and coronary CT angiography. *Acad Radiol*. 2010;17:577-86.
17. Halpern EJ, Savage MP, Fischman DL, et al. Cost-effectiveness of coronary CT angiography in evaluation of patients without symptoms who have positive stress test results. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:1257-62.
18. Weustink AC, Mollet NR, Neeffjes LA, et al. Diagnostic accuracy and clinical utility of noninvasive testing for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2010;152:630-9.
19. Chinnaiyan KM, Raff GL, Goraya T, et al. Coronary computed tomography angiography after stress testing: results from a multicenter, statewide registry, ACIC (Advanced Cardiovascular Imaging Consortium). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:688-95.
20. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, et al. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart*. 2010;96:974-8.
21. Shreibati JB, Baker LC, Hlatky MA. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries. *JAMA*. 2011;306:2128-36.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). PROSpective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE). In: ClinicalTrials.gov NLM Identifier: NCT01174550 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2000. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174550?term=promise&rank=7> [accessed 03.01.12].
23. Erasmus Medical Center. Computed Tomography Versus Exercise Testing in Suspected Coronary Artery Disease (CRESCENT). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Identifier: NCT01393028. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393028?term=crecent&rank=1NLM> [accessed 03.01.12].

Please cite this article in press as: Borges Santos M, et al. Diagnostic yield of current referral strategies for elective coronary angiography in suspected coronary artery disease—An analysis of the ACROSS registry. *Rev Port Cardiol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.j.repc.2012.11.008>